Aus der Abteilung
Laboratoriumsdiagnostik der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Einfluß von Somatostatin auf Wachstum und das Wachstum beeinflussende Hormone bei männlichen Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Roland Breitner
aus Stuttgart

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0039

Aus der Abteilung
Laboratoriumsdiagnostik der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Einfluß von Somatostatin auf Wachstum und das Wachstum beeinflussende Hormone bei männlichen Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Roland Breitner
aus Stuttgart

1982

Dekan:	Professor Dr. K. Voigt
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Gupta
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. E. Keller

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

In Dankbarkeit
meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

	Abkürzungen	1
1.	EINLEITUNG	2
1.1.	Wirkungen von Somatostatin	3
1.2.	Wirkungsmechanismus von Somatostatin	7
1.3.	Aufgabenstellung des Experiments	8
2.	MATERIAL und METHODEN	10
2.1.	Material-Liste	10
2.2.	Versuchsaufbau	12
2.3.	Versuchstiere	14
2.4.	Injektionsmittel	15
2.5.	Blutentnahme	16
2.6.	Messungen	17
2.6.1.	Körpergewicht	17
2.6.2.	Geschwindigkeit der Gewichtszunahme	17
2.6.3.	Wachstumshormonspiegel im Serum	17
2.6.4.	Somatomedinspiegel im Serum	18
2.6.5.	Insulinspiegel im Serum	22
2.6.6.	FSH-Spiegel im Serum	23
2.6.7.	LH-Spiegel im Serum	23
2.6.8.	Testosteronspiegel im Serum	23
2.6.9.	DHEA-Spiegel im Serum	23
2.6.10.	Statistische Auswertung	24
3.	ERGEBNISSE	25
3.1.	Körpergewicht und Geschwindigkeit der Gewichtszunahme	25
3.2.	Wachstumshormon	31
3.3.	Somatomedin	32
3.4.	Insulin	33
3.5.	FSH	35
3.6.	LH	35
3.7.	Testosteron	38

3.8.	Dehydroepiandrosteron (DHEA)	39
4.	DISKUSSION	41
4.1.	Wachstumshormon, Somatomedin und Insulin	41
4.1.1.	Somatomedin: regulierende Faktoren und Wirkungen	41
4.1.2.	Wechselwirkungen zwischen Insulin, Wachstumshormon, Somatomedin und Zunahme an Körpergewicht nach Behandlung mit Somatostatin	43
4.2.	FSH und LH	48
4.3.	Testosteron	49
4.4.	Dehydroepiandrosteron (DHEA)	49
4.5.	Geschwindigkeit der Gewichtszunahme	51
4.6.	Schlußfolgerungen	51
4.7.	Ausblick auf die klinische Verwendung von Somatostatin	52
5.	ZUSAMMENFASSUNG der ERGEBNISSE	55
	Danksagungen	56
	Anhang: Tabellen	57
	LITERATUR	71
	Lebenslauf	84

Abkürzungen:

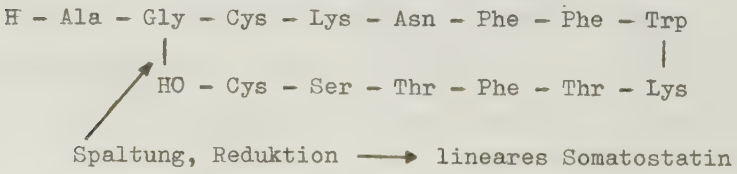
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNS	Desoxyribonucleinsäure
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GH	growth hormone, Wachstumshormon
GIF	growth hormone-release inhibiting factor (=Somatostatin)
IRI	immunoreaktives Insulin
KG	Körpergewicht
LH	luteinisierendes Hormon
MG	Molekulargewicht
NSILA	non suppressible insulin like activity
rGH	Ratten-Wachstumshormon
RIA	Radioimmunoassay
S	Standardabweichung
SM	Somatomedin
SRIF	somatotropin release inhibiting factor (= Somatostatin)
TRF	thyreotropin releasing factor (=TRH)
TRH	thyreotropin releasing hormone (=TRF)
TSH	thyreoid stimulating hormone (=Thyreotropin)
$\bar{x}$	statistischer Mittelwert

1. EINLEITUNG

Auf der Suche nach einem releasing factor des Wachstumshormons fanden KRULICH et al. (1968), daß bei Auftrennung eines Hypothalamus-Extrakts aus Schafen bzw. Ratten durch Gelfiltration eine Fraktion die Wachstumshormonsekretion aus Ratten-Hypophysenvorderlappen in vitro steigerte (growth hormone releasing factor-Aktivität), eine andere aber die Ausschüttung des Wachstumshormons verminderte (growth hormone release inhibiting factor-Aktivität).

Auch BRAZEAU et al. (1973) fanden, daß Hypothalamus-Extrakte die GH-Freisetzung aus Hypophysenvorderlappen-Zellen in vitro verminderten und nicht steigerten, wie man erwartet hatte, da man nach einem GH-releasing factor suchte. Extrakte aus dem Cerebellum hatten nicht diese Wirkung. Auf der Suche nach dem Stoff aus dem Hypothalamus, der die GIF-Wirkung ausübt, wurde ein Extrakt aus etwa 490 000 Schafs-Hypothalami (ca. 36,8 kg Material) in Ionenaustausch-Chromatographie in seine Bestandteile aufgetrennt und unter anderem die Fraktion mit der SRIF-Aktivität gereinigt. Diese Prozedur ergab eine Menge von 8,5 mg SRIF, woraus die Aminosäure-Sequenz dieses Stoffes bestimmt werden konnte.

Strukturformel von Somatostatin:



Daraufhin synthetisch hergestellter linearer SRIF (=Somatostatin) hatte die selbe biologische Wirkung wie die

natürliche Substanz in zyklischer Form.
COY et al. (1973) gelang es, zyklisches Somatostatin darzustellen.
Man nimmt an, daß lineares Somatostatin im Bioassay schnell zur zyklischen Form oxidiert wird.

1.1. Wirkungen von Somatostatin

Beim Menschen beeinflußt Somatostatin den Wachstumshormon-Basalspiegel bei wachen Normalpersonen nicht (SILER et al. (1973)). Supprimiert werden nur erhöhte Spiegel wie der Basalspiegel bei Akromegalie-Patienten (HALL et al. (1973)), der Anstieg nach Stimulation durch Insulin-induzierte Hypoglykämie (WIEGELMANN et al. (1975)), durch Arginin und L-Dopa (SILER et al. (1973)), körperliche Belastung (PRANGE-HANSEN et al. (1973)) sowie der physiologische Anstieg bei Gesunden im Schlaf (PARKER et al. (1974)).

BRAZEAU et al. (1974 a) berichten auch von mehreren anderen Spezies, bei denen Somatostatin auf eine stimulierte GH-Sekretion bremsend wirkt: Hund, Schaf, Ratte, Katze und Pavian. Dabei angewandte Stimulantien der Wachstumshormon-Ausschüttung waren: Arginin, Insulin-induzierte Hypoglykämie, L-Dopa, Morphin, Pentobarbital, in den ventromedialen Nucleus injiziertes Noradrenalin und Elektrostimulation der Amygdala oder des ventromedialen Hypothalamus. In diesen Versuchen hemmte Somatostatin akut nur die Freisetzung von Wachstumshormon, nicht dessen Biosynthese und Speicherung.

Im Menschen ist von der Somatostatinwirkung hauptsächlich monomeres Wachstumshormon (MG = 20 000) betroffen, kaum aber das polymere (MG = 100 000) (BENKER et al. (1975)).

Mit dem "neuen" Hormon Somatostatin wurde ein Stoff entdeckt, der für das Verständnis der Regulation der GH-Sekretion von Bedeutung ist. Doch RICKETTS (1975) schrieb treffend: "Scientists immediately fell on this discovery like ants on sugar, and an explosion of reports dotted, and continue to dot, the literature." Dabei wurde die Wirkung von Somatostatin auf viele andere Parameter außer dem Wachstumshormon untersucht:

Hypophysenvorderlappen-Hormone:
Bei FSH supprimiert Somatostatin in normalen Männern nur den Anstieg nach TRH (HALL et al. (1973)), nicht den Basalspiegel. Die Gonadotropine bei gesunden und akromegalen Menschen bleiben sonst von Somatostatin unbeeinflußt (WIEGELMANN et al. (1975)).

TSH-Basalspiegel bei Gesunden werden durch eine einmalige Somatostatingabe nicht verändert (SILER et al. (1973)), wogegen eine TRH-stimulierte TSH-Abgabe gehemmt wird (SILER et al. (1974)).

Somatostatin zeigt weder auf den Prolactin-Basalspiegel bei Normalpersonen (HALL et al. (1973)) noch auf die durch TRF oder Arginin stimulierte Prolactinsekretion beim Menschen eine Wirkung. Prolactin in Hypophysenvorderlappen-Zellkulturen wird durch Somatostatin gesenkt (GRANT et al. (1974)).

ACTH wird beim Menschen durch Somatostatin nur supprimiert, wenn eine Hypersekretion besteht, z.B. auf Grund einer Nebennierenrindeninsuffizienz (FEHM et al. (1976)). Basalspiegel des ACTH bleiben unbeeinflußt (HALL et al. (1973)).

Nebennierenrindenhormone:
Somatostatin verändert weder einen durch Furosemid-Gabe erhöhten Plasmaspiegel von Aldosteron (GOMEZ-PAN et al.

(1976)) noch einen durch Endotoxin oder Insulin-Hypoglykämie stimulierten Cortisolspiegel (WAGNER et al. (1975)) beim Menschen.
Dehydroepiandrosteron (DHEA) bei Ratten nach Somatostatin-Gabe wird in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Pankreashormone:
Die basale, die durch Glucose stimulierte (ALBERTI et al. (1973)) und die bei Akromegalie erhöhte Insulinsekretion (MORTIMER et al. (1974 b)) beim Menschen werden durch Somatostatin gesenkt. Dabei wirkt es direkt an den ß-Zellen der Langerhans'schen Inseln (LE BLANC et al. (1975)). Auch die Abgabe des Glucagons wird durch direkte Wirkung an den α_2-Zellen vermindert. Aus der Hemmung der Insulinfreisetzung durch Somatostatin resultiert laut ALBERTI et al. (1973) beim Menschen eine verminderte Glucosetoleranz, laut VALE et al. (1972) sollen Insulin- und Glucosespiegel gesenkt werden. Beim Hund sollen durch Somatostatin Insulin und Glucagon äquivalent gesenkt werden, so daß der Glucosespiegel konstant bleibt (SAKURAI et al. (1974)). Beim Pavian soll es nach Somatostatin zu einer leichten Hypoglykämie kommen (KOERKER et al. (1974)). SHERWIN et al. (1977) fanden nach bis 5-stündigen Somatostatin-Infusionen beim Menschen eine anfängliche Hypoglykämie, nach der der Blutzuckerspiegel bis Infusionsende kontinuierlich anstieg, obwohl Insulin- und Glucagonspiegel niedrig blieben. Eine ähnliche Reaktion des Blutzuckerspiegels mit anfänglichem Abfall und folgendem Anstieg auf Normalwerte fanden auch SPENCER et al. (1979) bei Kurzzeitinfusionen an Ratten. Eine physiologische Bedeutung von Somatostatin in Hinsicht auf die Regulation des Glucosestoffwechsels kann angenommen werden, seit entdeckt wurde, daß in α_1-Zellen des Pankreas Somatostatin vorkommt (DUBOIS (1975) und EFENDIC et al. (1976)). Bei juvenilen Diabetikern und Streptozotocin-diabetischen Ratten kommt es zu einer Vergrößerung und Vermehrung von

Somatostatin produzierenden α_1-Zellen. Dies könnte als erfolgloser Versuch des Organismus gedeutet werden, die relative Glucagonhypersekretion durch vermehrte Bildung von Somatostatin zu dämpfen (ORCI et al. (1976)).

Parathormon und Calcitonin:
Diese Hormone werden durch Somatostatin bei Ratte und Affe in vivo gesenkt. In vitro verringert Rinderneben-schilddrüsengewebe mit Somatostatin die basale, die durch niedriges Ca^{++} stimulierte und die durch hohes Ca^{++} supprimierte Parathormonabgabe. Dabei wirkt Somatostatin direkt an der Nebenschilddrüsen- bzw. C-Zelle (HARGIS et al. (1978)).

Schilddrüsenhormon:
Die mit TSH stimulierte Schilddrüsenhormonsekretion wird beim Menschen durch Somatostatin gesenkt (AHREN et al. (1978)).

Renin:
Auch hemmend wirkt Somatostatin auf eine durch Furosemid-Gabe gesteigerte Renin-Sekretion beim Menschen, nicht jedoch auf die Bildung von Angiotensin I in vitro (GOMEZ-PAN et al. (1976)).

Magen-Darm-Trakt:
Die basale Sekretion und der postprandiale Anstieg von Gastrin werden durch Somatostatin gehemmt (BLOOM et al. (1974)). Es wirkt auch direkt an Beleg- und Hauptzellen der Katze (GOMEZ-PAN et al. (1975)) und des Menschen (ARNOLD et al. (1975)) suppressiv auf die Pentagastrin-stimulierte Magensäure- und die Pepsinproduktion. Somatostatin produzierende Zellen wurden auch in Magen und Duodenum gefunden (GUILLEMIN et al. (1976)). Sowohl die mit Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin angeregte (CREUTZFELDT et al. (1975)) als auch die Carbachol-stimulierte Pankreasexkretion und Gallen-

blasenkontraktion (LANKISCH et al. (1975)) werden beim Menschen durch Somatostatin gehemmt.
Auch vermindert Somatostatin die Ca^{++}-Absorption im menschlichen Darm (EVENSEN et al. (1978)).

Hämostase:
RICKETTS berichtet, daß einige der Paviane von D.J. KOERKER, die bis zu einem Jahr lang alle zwei Wochen Somatostatin bekamen, an Blutungen gestorben sind (RICKETTS (1975)). Bei einem Pavian wurde eine Thrombozytopenie gefunden. In darauffolgenden Versuchen zeigte sich, daß schon nach einer Einzeldosis Somatostatin die Plättchenaggregation reversibel gehemmt wird.
Auch DUCKWORTH et al. (1975) fanden eine solche Wirkung bei Kaninchen, aber nur in vivo. Nicht beeinflußt wurden nach einer zweistündigen Infusion die Thrombozytenzahl, die Prothrombinzeit und die partielle Thromboplastinzeit.

Peripheres Nervensystem:
Als Neurotransmitter kommt Somatostatin in den Spinalganglien und den sympathischen Ganglien des peripheren Nervensystems vor (BLECH (1978)).

1.2. Wirkungsmechanismus von Somatostatin

Somatostatin supprimiert die Prostaglandin- und Theophyllin-stimulierte Aktivität von cyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in Hypophysenvorderlappen-Zellen (HERTELENDY et al. (1974)). GERICH et al. (1975) nehmen an, daß Somatostatin eher über eine Veränderung cAMP-abhängiger Systeme als über eine Senkung der cAMP-Konzentration wirkt. Somatostatin hemmt die exozytotische Entleerung sekretorischer Granula (SCHOFIELD et al. (1974)). GOMEZ-PAN et al. (1975) postulieren eine Hemmung des Ca^{++}-Einstroms in die Drüsenzelle. Eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{++}-Konzentration hebt die

Hemmung z.B. der Insulin- und Glucagonsekretion durch Somatostatin auf (FUJIMOTO et al. (1976), TAMINATO et al. (1975)).

Somatostatin ist sehr wenig toxisch: Mäuse, die mit dem hundertfachen der Dosis pro Kilogramm Körpergewicht behandelt wurden, mit der bei Menschen ein Anstieg von Wachstumshormon nach Argininingabe gehemmt wurde, zeigten keine toxische Wirkung (SILER et al. (1973)).

Es wurde versucht, durch Veränderungen am Somatostatin-Molekül Analoga herzustellen, die eine längere biologische Halbwertszeit aufweisen. Die Halbwertszeit von natürlichem Somatostatin beträgt nur etwa 4 Minuten (BRAZEAU et al. (1974 a)). Es wurden Somatostatin-Analoga gefunden, die eine Pentobarbital-stimulierte Wachstumshormonsekretion noch nach 72 Stunden supprimierten (BRAZEAU et al. (1974 c)). Auch Analoga mit relativ spezifischer Wirkung wurden synthetisiert: MEYERS et al. (1977) fanden eine Form, die Wachstumshormon und Glucagon, weniger aber Insulin supprimiert. Auch Abarten von Somatostatin mit spezifischer Wirkung auf Wachstumshormon wurden gefunden, die Insulin und Glucagon unbeeinflußt lassen (SARANTAKIS et al. (1977)).

1.3. Aufgabenstellung des Experiments

Die bisherigen Untersuchungen mit Somatostatin waren nur Querschnittsstudien, in denen nur die Wirkung einer zeitlich sehr begrenzten Gabe von Somatostatin (einmalige Injektionen oder Kurzzeit-Infusionen wie z.B. bei SPENCER et al. (1979)) interessierte. Man hat bis jetzt weder einen longitudinalen Hormonverlauf noch den Verlauf des Wachstums unter Somatostatin über eine Zeit untersucht, die die Pubertät beinhaltet. Doch gerade in dem Lebensabschnitt des pubertären Wachstumsschubs wäre

es interessant, die Wirkungen einer Langzeitbehandlung mit Somatostatin zu kennen, da sich gerade hier eventuell mit Somatostatin behandelbare Wachstumsstörungen deutlich zeigen. Dieses Experiment als Therapieversuch verbietet sich beim Menschen wegen der noch unklaren Auswirkungen von Somatostatin auf Wachstum und Hormonhaushalt bei einer Gabe über längere Zeit.
Das Ziel dieses Versuchs ist es, zu untersuchen, welchen Effekt eine langfristige Behandlung mit Somatostatin hat auf den Verlauf von Hormonspiegeln, die das Wachstum beeinflussen, und auf den Verlauf des Körpergewichts selbst.

2. MATERIAL und METHODEN

2.1. Material-Liste

Versuchstiere:

- männliche Wistar-Ratten, bei Lieferung 17 Tage alt: Fa. Ivanovas, Kisslegg.
- Futter: Altromin Standard-Diät für Ratten und Mäuse: Fa. Altromin GmbH, Lage/Lippe.

Injektionsmittel:

- Somatostatin und Protamin-Zink-Lösung: Fa. Serono, pharmazeutische Präparate, Freiburg/Breisgau.
  Somatostatin: in Ampullen mit 250 µg lyophilisiertem, linearem (synthetischem) Hormon + 10 mg Lactose (Charge Nr. 27 und 33);
  Protamin-Zink-Lösung: in Ampullen mit 1 mg Protaminsulfat + Aqua bidest. ad 1 ml und
  Ampullen mit 0,26 mg Zinkchlorid + Aqua bidest. ad 1 ml.
- Injektionsspritzen: 1 ml-Kunststoffspritzen mit 0,01 ml-Skaleneinteilung.
- Kanülen: Nr. 17 (0,55 x 25 mm), Fa. Terumo.

Blutentnahme:

- heparinisierte Hämatokrit-Kapillaren: Fa. Gelman Hawksley Ltd., Lancing, Sussex.
- Polystyrolröhrchen zum Zentrifugieren des Blutes: Fa. Sarstedt 75 12 S.

Somatomedinbestimmung:

- Schweineknorpel: Versuchsgut der Universität Hohenheim "Oberer Lindenhof" in Eningen bei Reutlingen.
- Pufferlösung: Zusammensetzung und Herstellung siehe S. 11.

Zusammensetzung des Puffers bei der Somatomedin-Bestimmung:

Die Pufferlösung wurde kurz vor dem Gebrauch hergestellt, indem 20 ml eines konzentrierten Stock-Puffers, 20 ml Aminosäurelösung und 1 ml Antibiotikalösung gemischt und mit Aqua dest. auf 200 ml aufgefüllt wurden. Die Aminosäure- und die Antibiotika-Lösung wurden in Polyäthylenfläschchen eingefroren gelagert, der Stock-Puffer bei 4°C in einem Erlenmeyerkolben.

Stock-Puffer: wäßrige Lösung (Aqua dest.) von	
Tris	30,00 mMol/l
NaCl	114,20 mMol/l
KCl	4,60 mMol/l
$MgSO_4 x 7 H_2O$	0,32 mMol/l
$Na_2HPO_4 x 2 H_2O$	1,00 mMol/l
$MgCl_2$	1,30 mMol/l
$CaCl_2 x 2 H_2O$	1,00 mMol/l
Glucose	17,00 mMol/l

Aminosäurelösung: wäßrige Lösung von	
Cystin	12,00 mg/100 ml
Methionin	4,45 mg/100 ml
Phenylalanin	8,25 mg/100 ml
Tyrosin	10,85 mg/100 ml
Arginin	17,40 mg/100 ml
Lysin	29,25 mg/100 ml
Histidin	12,40 mg/100 ml
Tryptophan	10,20 mg/100 ml
Isoleucin	9,20 mg/100 ml
Leucin	17,05 mg/100 ml
Threonin	14,25 mg/100 ml
Valin	29,30 mg/100 ml
Glutamin	83,35 mg/100 ml
Serin	11,55 mg/100 ml
Glycin	15,75 mg/100 ml

Antibiotikalösung: (in 1 ml-Portionen eingefroren)	
Penicillin K (G)	10 000 E/ml
Streptomycin (Hoechst)	10 mg/ml
Kanamycin (Grünenthal)	20 mg/ml
Nystatin (Moronallösung)	4 000 E/ml

- Plastikröhrchen zur Inkubation der Knorpelzylinder: Fa. Sarstedt, Ø 12 mm, Länge 75 mm, halbkugeliger Boden.
- Parafilm zum Abdecken der Plastikröhrchen: American Can Company; Dixie/Marathon, Greenwich.
- Na $^{35}SO_4$ -Lösung: The Radiochemical Centre Ltd., Amersham, England; batch 6/79.
- Szintillationsröhrchen: Fa. Zinsser, Frankfurt/M., Best. Nr. 3071401.
- Ameisensäure: Fa. E. Merck, Darmstadt; 98 - 100 %ig, pro analysi.
- Szintillationsflüssigkeit: Unisolve I, Fa. Zinsser, Frankfurt/M.
- Szintillationszähler: Packard Tri-Carb Spectrometer 2460.

Insulinbestimmung:

- RIA-Kit: International CIS, St. Quentin Yvelines Cedex, Frankreich.
- Standard-Insulin: Novo, Kopenhagen, lot No. 12/71, biolog. Aktivität 20,7 (17,9 - 23,9) i.u./mg.

Testosteronbestimmung:

- Testosteron-Test-Set (RIA): Wien Laboratories, Succasunna, New Jersey, Kat. Nr. TS 333.

DHEA-Bestimmung:

- DHEA-Test-Set (RIA): Wien Laboratories, Succasunna, New Jersey, Kat. Nr. DS-2100.

2.2. Versuchsaufbau

Die Versuchstiere wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt:

Die Kontrolltiere erhielten das Somatostatin-Lösungsmittel (Protamin-Zink-Lösung) als Kontrollsubstanz zu den selben Zeiten und im selben Volumen injiziert wie

die behandelten Tiere Somatostatin-Lösung.

Die mit Somatostatin behandelten Tiere wurden weiter eingeteilt in Tiere, die bis Versuchsende (90. Tag) täglich Somatostatin bekamen, und solche, die nur bis zum 25., 30., 50. bzw. 65. Tag behandelt wurden, bei denen also die Somatostatin-Behandlung vor Versuchsende abgesetzt wurde.

Außerdem wurden die Parameter einer unbehandelten Gruppe (Tiere ohne Injektionen) mitgemessen, deren Werte sich aber nicht signifikant von den mit der Kontrollsubstanz behandelten Tiere unterschieden (siehe bei HILDEBRAND (1981).

Die erste Injektion bekamen die Versuchstiere nach der ersten Blutentnahme am 20. Lebenstag, von da an bis zum Absetzen des Somatostatins täglich eine Injektion.

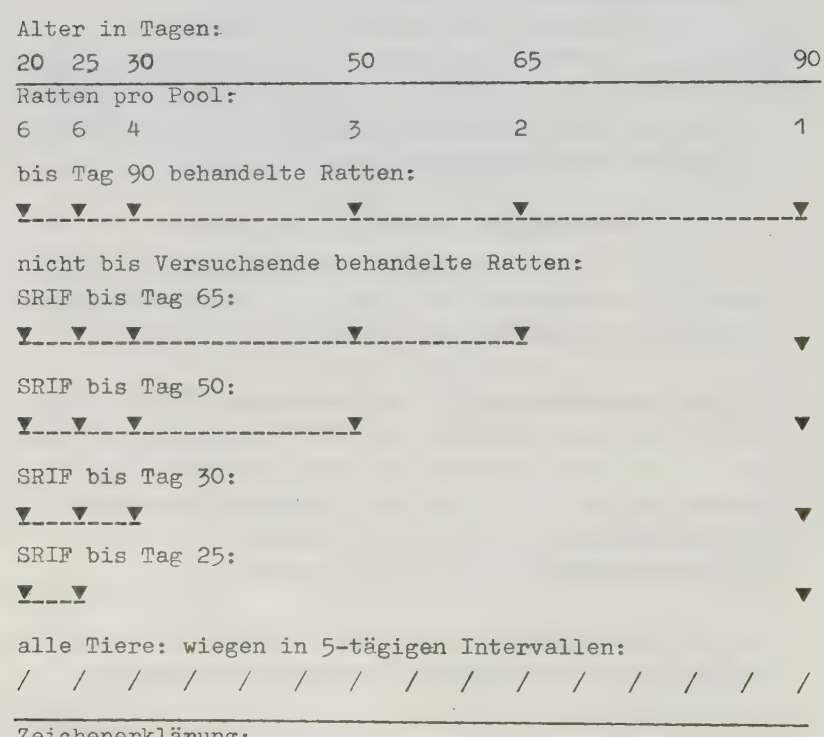
Bei den nicht bis zum 90. Tag gespritzten Ratten wurden die Hormonspiegel nach Absetzen der Behandlung nur noch am 90. Lebenstag bestimmt. Bei allen anderen Ratten (Kontrollen und bis Versuchsende behandelte) wurden die Hormonspiegel im Alter von 20, 25, 30, 50, 65 und 90 Tagen gemessen.

Bei den Blutentnahmen am 20. und 25. Tag wurde das Serum von je 6 Ratten zu einer Probe gepoolt, um genügend große Serummengen je Probe für die sieben zu bestimmenden Hormonspiegel zu erhalten. Bei den weiteren vier Blutentnahmen wurde am 30. Tag aus 4 Tieren, am 50. Tag aus 3 Tieren, am 65. Tag aus 2 Tieren und am 90. Tag aus 1 Tier je ein Pool gebildet. Die Hormonspiegel sind also Werte aus dem gepoolten Blut mehrerer Ratten, und die Probenzahl n ist gleich der Anzahl der Pools.
Die Zahl der Serumproben je Pool konnte reduziert werden, da die älteren Tiere größere Blutverluste ertrugen, und

sie mußte reduziert werden, um teures Somatostatin einzusparen.

Alle Versuchstiere wurden in 5-tägigem Abstand gewogen.

Zur Veranschaulichung des Versuchsaufbaus folgende Tabelle:



2.3. Versuchstiere

Die Anlieferung der männlichen Wistar-Ratten erfolgte im Alter von 17 Tagen, um ihnen Zeit zur Gewöhnung an

Umgebung und Menschenhand zu geben.

Die Tiere wurden bei einer Temperatur von 22 - 25°C und künstlichem Licht von 6 bis 20 Uhr gehalten. Futter und Leitungswasser standen ad libitum zur Verfügung. Es waren jeweils gleich viele Ratten, die mit Somatostatin behandelt wurden, und solche, die das Lösungsmittel als Kontrollsubstanz injiziert bekamen oder keine Injektion erhielten, in einem Käfig untergebracht. Um die Tiere über die gesamte Dauer der Longitudinalstudie identifizieren zu können, wurden sie durch Farbringe am Schwanz gekennzeichnet.

Die Zahl der behandelten Ratten war leider relativ klein (es konnten nur 4 Pools gebildet werden), da das Somatostatin trotz starken Entgegenkommens der Lieferfirma noch immer sehr teuer war.

2.4. Injektionsmittel

Um die kurze Plasmahalbwertszeit des Somatostatins zu verlängern, wurde subcutan in die Rückenhaut ein Depot als Protamin-Zink-Komplex des Somatostatins injiziert, wie auch bei BRAZEAU et al. (1974 b) vorgeschlagen. 300 µg Somatostatin-Protamin-Zink senkten dort den Wachstumshormonspiegel in Ratten bis zu 12 bis 19 Stunden.

Gelagert wurden die Injektionsmittel bei 4 °C. Die Injektionslösung wurde kurz vor der Verwendung durch Mischen von je einer Ampulle Somatostatin, Protamin- und Zinklösung hergestellt.

Die Injektionen erfolgten täglich zwischen 8 und 9 Uhr.

Dosen: Die Tiere erhielten pro Ratte und Tag bis zum

Alter von 30 Tagen 40 µg Somatostatin. Ab dem 31. Tag wurde die Dosis alle 5 Tage um 10 µg gesteigert. Dies entsprach einer mittleren Dosis von 1440 µg/kg Körpergewicht zu Beginn der Behandlung und 750 µg/kg an deren Ende.

2.5. Blutentnahme

Das Serum für die Hormonbestimmungen erhielten wir durch Blutentnahmen im Alter von 20, 25, 30, 50, 65 und 90 Tagen.

Vor der Entnahme wurden die Ratten kurzzeitig mit Chloroform narkotisiert. Dazu wurden sie so lange in ein mit gesättigtem Chloroformdampf gefülltes Gefäß gesetzt, bis sie auf Berührung nicht mehr reagierten.

Die Blutentnahme (Methode modifiziert nach HALPERN et al. (1951), NÖLLER (1955)) erfolgte dann durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus im medialen Augenwinkel am Bulbus oculi vorbei mit heparinisierten Hämatokrit-Kapillaren. Der Rand der Kapillaröffnung wurde vor der Punktion geglättet und geschärft, indem wir die Kapillare mit einer Ampullensäge ritzten und dann sauber abbrachen. Kapillaren mit zackigen Abbruchstellen wurden nicht verwendet, da diese unnötig große Verletzungen hervorgerufen hätten.

Die Narkose erforderte sehr viel Fingerspitzengefühl. Nach der Blutentnahme wachten zwar die meisten Ratten sehr schnell wieder auf, in einigen Fällen kam es jedoch zu einem Atemstillstand. Diesen konnten wir fast immer beheben durch Brustdruck-Herzmassage und vorsichtige Beatmung bei überstrecktem Hals mit Hilfe einer Motorradluftpumpe.

Das Blut wurde in Polystyrolröhrchen gefüllt und, nachdem es etwa 1 Stunde gestanden hatte, bei 3200 U/min 5 Minuten lang zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde abpipettiert und in o.g. Polystyrolröhrchen bei -20 °C eingefroren.

Die gesamte Blutentnahme dauerte jeweils 8 - 12 Stunden.

2.6. Messungen

Gemessen wurden gleichzeitig:
Körpergewicht
Geschwindigkeit der Gewichtszunahme
Serumspiegel von: Wachstumshormon — FSH
Somatomedin — LH
Insulin — Testosteron
DHEA

2.6.1. Körpergewicht

Die Ratten wurden in Abständen von 5 Tagen jeweils zwischen 8 und 9 Uhr auf einer Haushaltswaage gewogen.

2.6.2. Geschwindigkeit der Gewichtszunahme

Aus den Werten des Körpergewichts läßt sich die Gewichts-Wachstumsgeschwindigkeit in Gramm pro 5 Tage errechnen.

2.6.3. Wachstumshormonspiegel im Serum

Die Wachstumshormonbestimmung wurde nach dem Prinzip des Radioimmunoassay mit Materialien des National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases (NIAMDD) des National Institute of Health (NIH), Bethesda, Maryland, USA, durchgeführt.
Dabei erfolgte der Assay-Ansatz nach den Angaben des NIH, wobei die Methode in einigen Punkten modifiziert wurde. So erfolgte die Jodierung nach einer veränderten

Form (RANKE et al. (1976)) der Chloramin-T-Methode nach HUNTER et al. (1962). Auch die Trennung von freiem und Antikörper-gebundenem Hormon wurde nicht nach der üblichen Doppelantikörper-Methode durchgeführt, sondern nach der Methode von DESBUQUOIS et al. (1971) mit Polyäthylenglykol.

Die untere Nachweisgrenze des Wachstumshormons betrug im Assay 3,1 ng/ml, die Intra-Assay-Variabilität 6,1 %. Die gesamte GH-Meßserie wurde in einem Ansatz bestimmt.

Eine ausführliche Beschreibung der GH-Bestimmung findet sich bei HILDEBRAND (1981).

2.6.4. Somatomedinspiegel im Serum
Jede Somatomedinbestimmung erfolgte als Doppelbestimmung. Der SM-Spiegel wurde in einem Bioassay (modifiziert nach PHILLIPS et al. (1974) und VAN DEN BRANDE et al. (1974)) ermittelt. Diese Methode wurde angewandt, weil sie laut PHILLIPS et al. eine gute Präzision aufweist, leicht durchzuführen ist, und viele Serumproben gleichzeitig gemessen werden können.
Zur Veranschaulichung des Ablaufs siehe auch Abb. 1, S.20.

Das Knorpelgewebe wurde den letzten drei beidseits am Sternum ansetzenden Rippenknorpeln von 3 bis 6 Monate alten, frisch geschlachteten Inzuchtschweinen entnommen. Diese Knorpel wurden in physiologischer Kochsalzlösung transportiert, um sie vor dem Austrocknen zu schützen.

Nach dem Entfernen des umgebenden Muskel- und Fettgewebes wurde der Knorpel mit einer Metzgerei-Fleischschneidemaschine in 1,5 mm dicke Scheiben geschnitten. Diese wurden bis zur Weiterverarbeitung in Pufferlösung gelegt (Zusammensetzung siehe S. 11). Aus den Knorpelscheiben wurden mit einem Stanzgerät (nach VAN DEN BRANDE et al. (1974)) Zylinder mit 2 mm Durch-

messer gestanzt, die dabei wieder in einen Behälter mit Pufferlösung fielen.

Bei der nun folgenden Inkubation wurden je 6 Knorpelzylinder pro Plastikröhrchen in je 0,4 ml einer mit Pufferlösung hergestellten Standardserum-Verdünnungsreihe mit 0%-, 2,5%-, 5%-, 10%-, 20%- und 40%-iger Serumkonzentration und in zwei Mal (Doppelbestimmung) je 0,4 ml 10%- bzw. 20%-iger Verdünnung der Testsera mit Pufferlösung nach Schütteln mit Parafilm abgedeckt für 20 Stunden bei 37 °C im Brutschrank inkubiert.

Das Standardserum erhielten wir durch Poolen der Sera von 8 erwachsenen Männern (Klinikpersonal). Die SM-Konzentration des Standardserums wurde als 1 Einheit (E) definiert.

Die Standardkurve mit der Standardserum-Verdünnungsreihe muß bei Verwendung von Knorpeln verschiedener Schweine jeweils neu bestimmt werden, um Meßfehler durch Reaktivitätsunterscheide des Knorpelgewebes auszuschließen.

Danach wurde pro Röhrchen eine Lösung von 1 µCi Na $^{35}SO_4$, die mit Puffer auf jeweils 50 µl aufgefüllt wurde, zugegeben, geschüttelt und die Röhrchen mit Parafilm abgedeckt.
Eine weitere Inkubation für 20 Stunden bei 37 °C folgte.

Das Inkubationsmedium mit den Knorpeln wurde dann in Teflonröhrchen mit gelochtem Boden umgefüllt, wobei die Inkubationsflüssigkeit durch die Perforation im Röhrchenboden abfließen konnte, die Knorpelzylinder aber zurückgehalten wurden. Der noch an Knorpelstückchen und Röhrchenwand haftende Rest an gelöster, nicht im Knorpelgewebe gebundener Radioaktivität wurde durch Spülen entfernt, indem die Teflonröhrchen in einem

Abb. 1: Ablauf der Somatomedin-Bestimmung

1) Vorbereiten der Knorpelzylinder

Transport der Schweinerippenknorpel in physiol. NaCl-Lösung → Knorpel freipräparieren (Muskel und Fett entfernen)

→ Knorpel in 1,5 mm dicke Scheibchen schneiden (diese sollen dabei in Pufferlösung fallen) → aus den Scheibchen Zylinder mit Ø = 2 mm stanzen (sollen wieder in Pufferlösung fallen)

2) Vorinkubation der Knorpelzylinder

Standardserum-Verdünnungsreihe und Verdünnungen der Testsera anfertigen; je 1 ml davon schütteln, verteilen auf je 2 Röhrchen à 0,4 ml (Doppelbestimmung) → je 6 Knorpelzylinder in 0,4 ml einer Verdünnung der Standardserum-Verdünnungsreihe bzw. der Testsera geben - schütteln

→ Röhrchen mit Parafilm abdecken - 20 Stunden bei 37°C inkubieren

3) Zugabe des Tracers und Inkubation

→ pro Röhrchen 1 µCi $Na^{35}SO_4$ in 50 µl Lösung ($Na^{35}SO_4$-Lösung mit Puffer auf je 50 µl auffüllen) zugeben - schütteln → Röhrchen mit Parafilm abdecken - 20 Stunden bei 37°C inkubieren

4) Auswaschen der Inkubationsflüssigkeit

Inkubationsmedium mit den Knorpeln je eines Röhrchens in Teflonröhrchen mit gelochtem Boden umfüllen	30 Minuten in einer mit Leitungswasser durchflossenen Wanne spülen

5) Messung der im Knorpel gebundenen ($^{35}SO_4$-) Radioaktivität

aus den 6 Knorpelzylindern jeder Probe Gruppen zu je 2 Stück in Szintillationsröhrchen geben	Knorpel in den offenen Szintillationsröhrchen 24 Stunden an der Raumluft trocknen lassen
je Röhrchen 0,4 ml Ameisensäure (98%-ig) zugeben, Röhrchen dicht verschließen	Röhrchen 30 Minuten in ein Wasserbad von 75°C stellen
je 10 ml Szintillationsflüssigkeit zugeben	Radioaktivität messen

6) Auswertung der Meßergebnisse nach "4-Punkt-Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen mittels paralleler Wirkungsgeraden" (CAVALLI-SFORZA (1964)).

Ständer für 30 Minuten in eine mit Leitungswasser durchflossene Wanne gestellt wurden.

Die sechs in jedem Röhrchen liegenden Knorpelzylinder wurden nun in je drei Gruppen zu je zwei Stück aufgeteilt. Diese Zweiergruppen wurden in offenen Szintillationsröhrchen 24 Stunden lang an der Raumluft getrocknet.

Es folgte eine Zugabe von 0,4 ml Ameisensäure je Röhrchen. Danach wurden die mit Schraubdeckeln dicht verschlossenen Gefäße für 30 Minuten in ein Wasserbad mit 75 °C gestellt, damit sich die Knorpelstückchen in der Ameisensäure vollständig auflösten.

Nach dem Abkühlen der Röhrchen wurden je 10 ml Szintillationsflüssigkeit zugegeben und die enthaltene Radioaktivität in einem Szintillationszähler bestimmt. Je mehr radioaktiver Schwefel nun in den Knorpeln gebunden war, desto mehr Somatomedin (auch "sulfation factor" genannt, da es den Aufbau der sulfathaltigen Knorpelgrundsubstanz fördert) mußte das zugegebene Testserum enthalten haben.

Die rechnerische Auswertung der Zählerergebnisse erfolgte nach der bei CAVALLI-SFORZA (1964) beschriebenen 4-Punkt-Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen mittels paralleler Wirkungsgeraden.

In unserem Labor wurde für die Intra-Assay-Variabilität dieser Methode ein Wert von 8,2 % ermittelt, die Inter-Assay-Variabilität betrug 11,4 %.

2.6.5. Insulinspiegel im Serum

Der Insulinspiegel (immunoreaktives Insulin, =IRI) wurde mit einem Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay (modifiziert nach HALES et al. (1963)) bestimmt. Als Standard-Insulin wurde kristallines Ratteninsulin verwendet.

Die Intra-Assay-Variabilität des Kits wird mit ca. 9 %, die Inter-Assay-Variabilität mit ca. 13 % angegeben.

2.6.6. FSH-Spiegel im Serum und
2.6.7. LH-Spiegel im Serum
Die Bestimmung dieser Hormone erfolgte nach der im Kit vom NIAMDD, Bethesda, USA, beschriebenen Methode. Antiseren, Hormone zur Jodierung und die Standard-Referenz-Präparationen wurden vom NIAMDD bezogen. Als zweiter Antikörper wurde Anti-Rabbit-Gamma-Globulin der Wellcome Laboratories, Beckham, G.B., verwendet.

Die Intra-Assay-Variabilität betrug bei FSH 8 %, bei LH 9 %. Die Meßserien beider Hormone wurden in jeweils einem Ansatz bestimmt.

Die genaue Assay-Beschreibung findet sich bei EICHNER (1975).

2.6.8. Testosteronspiegel im Serum
Der Testosteronspiegel wurde mit Hilfe eines RIA-Test-Sets bestimmt.
Es handelt sich dabei um eine Modifikation der Methode von CHEN et al. (1971). Der verwendete Antikörper ist spezifisch für Testosteron und Dihydrotestosteron. Er reagiert nur in minimalem Ausmaß mit anderen Steroiden wie Progesteron, Aldosteron, DHEA etc.

Die Intra-Assay-Variabilität betrug 11,4 %, die Inter-Assay-Variabilität 13,0 %.

Die Durchführung des Assays ist bei RUDOLPH (1981) näher beschrieben.

2.6.9. DHEA-Spiegel im Serum
Der DHEA-Spiegel wurde mit einem RIA-Test-Set bestimmt. Dieser Radioimmunoassay arbeitet mit einem für DHEA

spezifischen Antikörper, so daß auf eine chromatographische Reinigung des DHEA verzichtet werden kann und lediglich eine Extraktion mit Methylenchlorid erfolgt. Der Antikörper weist eine mäßige Kreuzreaktion mit Δ5-Androsten-3ß,17ß-diol auf, einem Metaboliten des DHEA, und reagiert gering bzw. vernachlässigbar mit DHEA-Sulfat und anderen Steroiden.
Infolge der niedrigen DHEA-Spiegel im Ratten-Serum mußte der Test modifiziert werden.

Die Intra-Assay-Variabilität betrug 7,2 %, die Inter-Assay-Variabilität 8,7 %.

Die ausführliche Beschreibung der Versuchsdurchführung erfolgt bei RUDOLPH (1981).

2.6.10. Statistische Auswertung
Bei Stichproben mit normalverteilten Werten wurde der t-Test für kleine Stichproben nach SACHS (1978) angewandt. Für nicht normalverteilte Werte verwendeten wir den U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY (siehe bei SACHS). Ob die Meßwerte normalverteilt waren, wurde mit dem R/S-Test nach DAVID beurteilt (siehe bei SACHS).

Sämtliche Berechnungen wurden mit einem entsprechend programmierbaren Tischcomputer (Hewlett-Packard 9810 A) durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Körpergewicht und Geschwindigkeit der Gewichtszunahme

Das Körpergewicht der mit Somatostatin bis zum 90. Lebenstag behandelten Tiere lag von Beginn der Behandlung an unter dem der Kontrolltiere (signifikant unterschiedlich erst ab dem 40. Tag; Abb. 2) und unterschritt die $\bar{x}$ - S-Grenze der Kontrollgruppe ab dem 40. Tag, blieb aber immer oberhalb der $\bar{x}$ - 2S-Grenze.

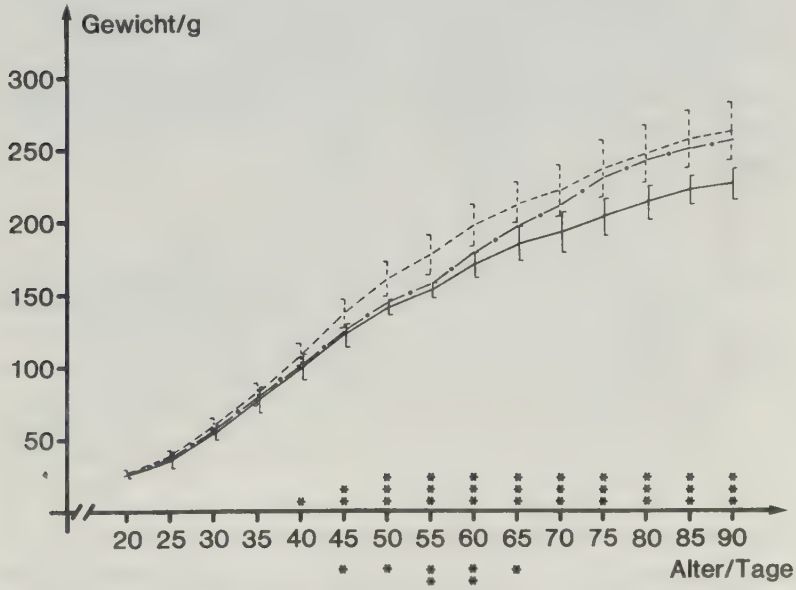


Abb. 2: Körpergewicht: Mittelwerte mit Standardabweichung der Kontrollgruppe (----) und der bis Tag 90 mit SRIF behandelten Tiere (——), Mittelwerte der nur bis Tag 50 behandelten (—·—). Sternchen über der Abszisse: Signifikanzen für die bis Tag 90 gespritzte Gruppe, darunter die der bis Tag 50 behandelten gegenüber der Kontrollgruppe.
*: $p < 0{,}05$ **: $p < 0{,}01$ ***: $p < 0{,}001$

Der Verlauf der Gewichtszunahme-Geschwindigkeit mit seinem Maximum zwischen dem 35. und 45. Tag und den niedrigeren Spitzen am 55. und am 70. Tag wurde durch Somatostatin nicht verändert. Die Somatostatinwirkung senkte jedoch dieses Spitzenwachstum zur Zeit des pubertären Wachstumsschubs (30. bis 50. Tag) am deutlichsten (Abb. 3, 4 und 5).

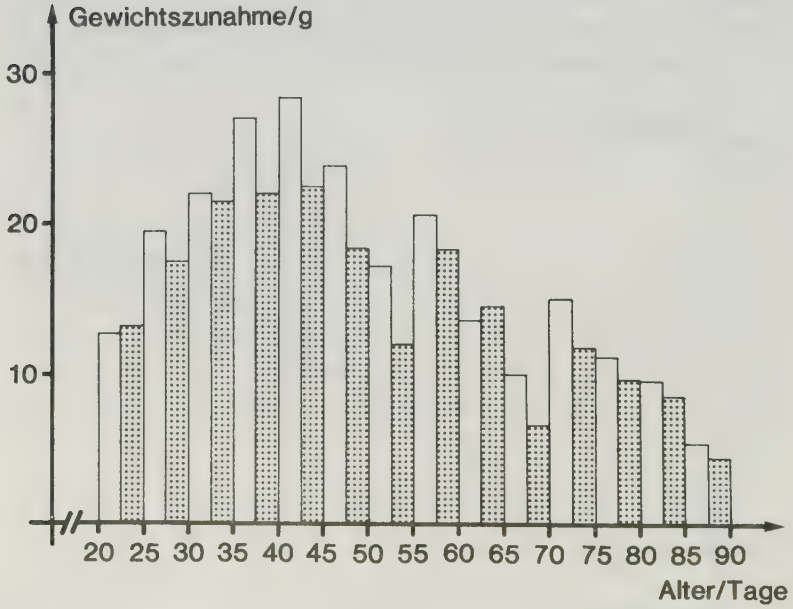


Abb. 3: Geschwindigkeit der Gewichtszunahme in Gramm/5 Tage (= Differenzen der Gewichts-Mittelwerte der 5-tägigen Wiege-Intervalle): Kontrollgruppe (weiße Balken) und bis Tag 90 behandelte Tiere (gepunktete Balken).

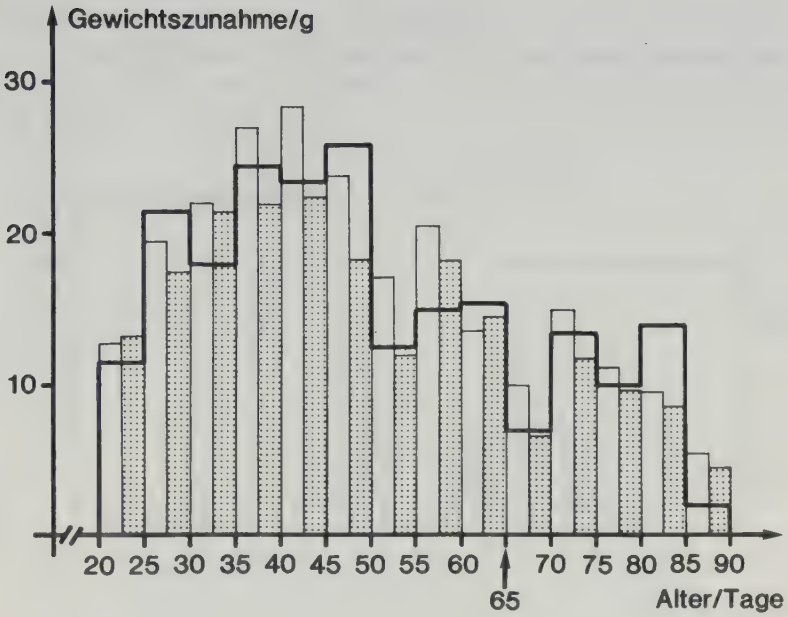


Abb. 4: Geschwindigkeit der Gewichtszunahme in Gramm/5 Tage (= Differenzen der Gewichtsmittelwerte): bis Tag 65 (Pfeil) behandelte Tiere (dicke durchgezogene Stufenlinie). Zum Vergleich als Hintergrund: Kontrollen (weiße Balken) und bis Tag 90 behandelte (gepunktete Balken).

Die Ratten, bei denen Somatostatin ab dem 50. Lebenstag abgesetzt wurde, zeigten danach eine beschleunigte Gewichtszunahme, bis sie das Körpergewicht der Kontrolltiere erreicht hatten (Abb. 2 und 5). Die nur bis zum 30. Tag behandelten Ratten wiesen in ihrem pubertären Wachstumsschub, der zeitlich auf die Somatostatin-Gabe folgte, eine gegenüber den Kontrollen leicht beschleunigte Gewichtszunahme auf (Abb. 6). Bei den nur bis zum

25. Lebenstag gespritzten Tieren war die Geschwindigkeit der Gewichtszunahme nach Absetzen der Somatostatin-Behandlung nicht auffällig verändert (Abb. 7).

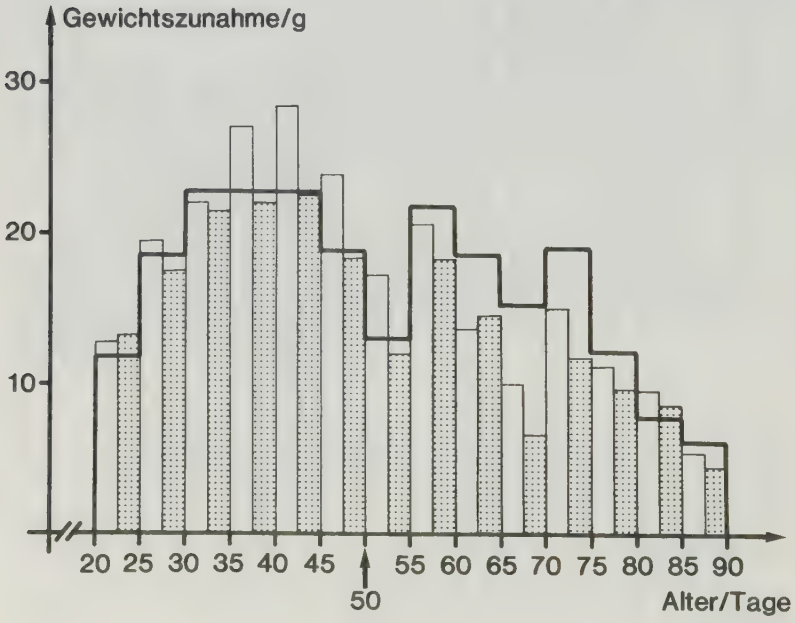


Abb. 5: Geschwindigkeit der Gewichtszunahme in Gramm/5 Tage (= Differenz der Gewichtsmittelwerte): bis Tag 50 (Pfeil) behandelte Tiere (dicke durchgezogene Stufenlinie). Zum Vergleich als Hintergrund: Kontrollen (weiße Balken) und bis Tag 90 behandelte (gepunktete Balken).

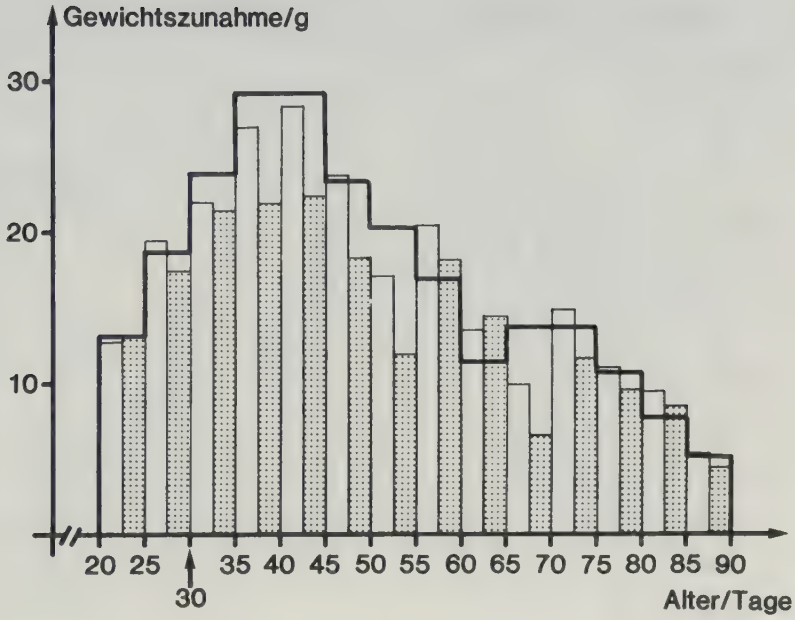


Abb. 6: Geschwindigkeit der Gewichtszunahme in Gramm/5 Tage (= Differenz der Gewichtsmittelwerte): bis Tag 30 (Pfeil) behandelte Tiere (dicke durchgezogene Stufenlinie). Zum Vergleich als Hintergrund: Kontrollen (weiße Balken) und bis Tag 90 behandelte (gepunktete Balken).

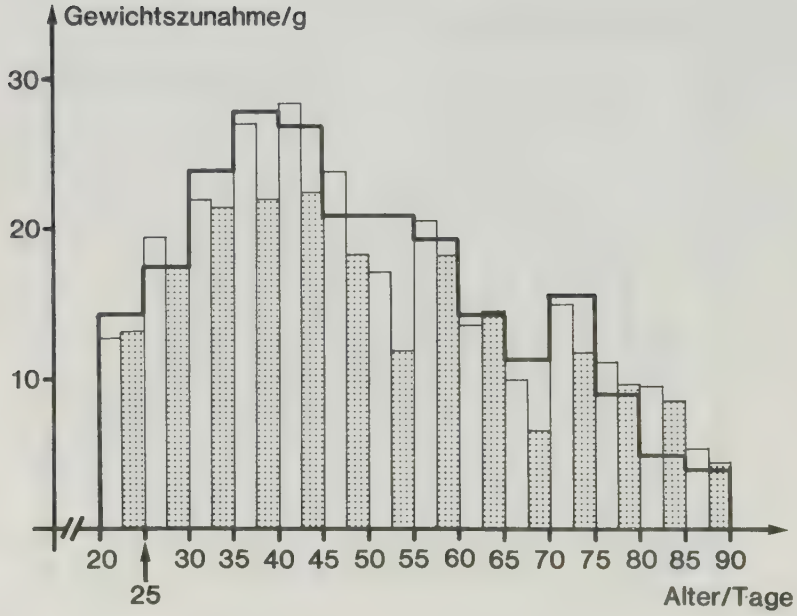


Abb. 7: Geschwindigkeit der Gewichtszunahme in Gramm/5 Tage (= Differenz der Gewichtsmittelwerte): bis Tag 25 (Pfeil) behandelte Tiere (dicke durchgezogene Stufenlinie). Zum Vergleich als Hintergrund: Kontrollen (weiße Balken) und bis Tag 90 behandelte (gepunktete Balken).

3.2. Wachstumshormon

Die Wachstumshormonspiegel der Kontrollgruppe stiegen bis zum 50. Tag auf ein Maximum von ca. 33 ng/ml, um bis zum 65. Tag wieder auf Werte um 22 ng/ml abzusinken. Die Werte am 90. Tag zeigten keinen signifikanten Unterschied zu denen des 65. Tages. Der Wachstumshormonspiegel der

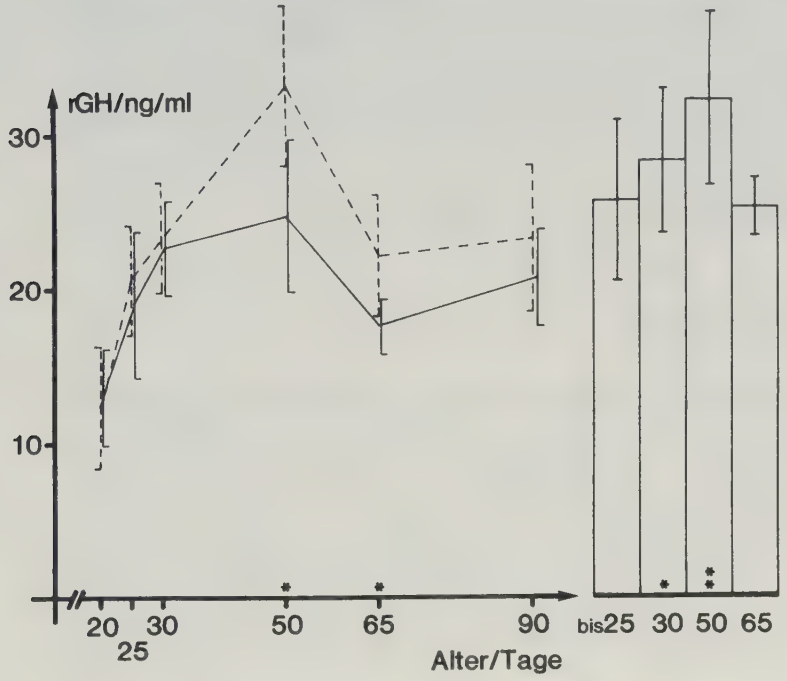


Abb. 8: Wachstumshormon: Verlauf bei den Kontrollen (- - -) und den bis Tag 90 behandelten Tieren (——). Balken: Wachstumshormonspiegel der nur bis Tag 25, 30, 50 oder 65 behandelten Tiere am Tag 90; Mittelwerte mit Standardabweichung.

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$
(im Vergleich zu den Kontrollwerten)

Somatostatin-behandelten Tiere blieb im Mittelwert ab dem 50. Tag deutlich unter den Werten der Kontrollgruppe und war am 50. und 65. Tag signifikant gesenkt. Der Verlauf des GH-Spiegels war unter Somatostatin dem Verlauf bei den Kontrolltieren ähnlich, mit dem Unterschied, daß der starke Anstieg in den Kontrolltieren zwischen dem 30. und 50. Tag bei der behandelten Gruppe fehlte und die Mittelwerte danach bis zum 90. Tag nicht mehr die der Kontrolle erreichten. Von den nicht bis Versuchsende gespritzten Ratten hatten nur die bis zum 30. und die bis zum 50. Tag behandelten Tiere am 90. Tag einen signifikant gegenüber der Kontrolle erhöhten GH-Spiegel. Die übrigen nicht zu Ende behandelten Tiere zeigten hier keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe (Abb. 8).

3.3. Somatomedin

Die Somatomedin-Werte der behandelten Tiere machten den Anstieg mit dem Alter, den die Werte der Kontrolltiere zeigten (von 0,5 Einheiten am 20. Tag auf 1,6 Einheiten am 90. Tag), nicht mit. Sie blieben bis zum 90. Tag auf dem Niveau der 20 Tage alten Tiere (bei ca. 0,4 Einheiten) und damit ab dem 25. Tag signifikant erniedrigt. Von den Ratten, bei denen Somatostatin vorzeitig abgesetzt wurde, war schon der SM-Spiegel der nur bis zum 25. Lebenstag behandelten Tiere am 90. Tag gleich stark abgesenkt wie der der bis zum Versuchsende behandelten. Ebenso verhielt es sich mit den bis zum 30. bzw. 50. Tag gespritzten Gruppen (Abb. 9).

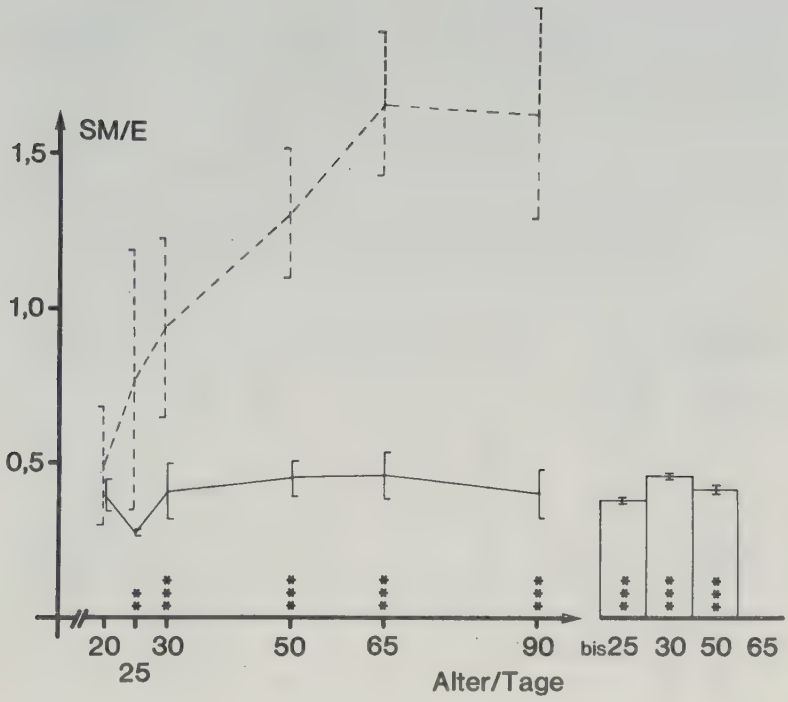


Abb. 9: Somatomedin: Verlauf bei den Kontrollen (- - -) und den bis Tag 90 behandelten Tieren (——). Balken: Somatomedinspiegel der nur bis Tag 25, 30, 50 oder 65 behandelten Tiere am Tag 90; Mittelwerte mit Standardabweichung.

*: $p < 0{,}01$ ***: $p < 0{,}001$
(im Vergleich zu den Kontrollwerten)

3.4. Insulin

Die Werte dieses Hormons stiegen bei den Kontrolltieren vom 20. bis zum 25. Tag sprunghaft an (ca. von 4 µU/ml auf 18 µU/ml), fielen bis zum 50. Tag wieder bis auf

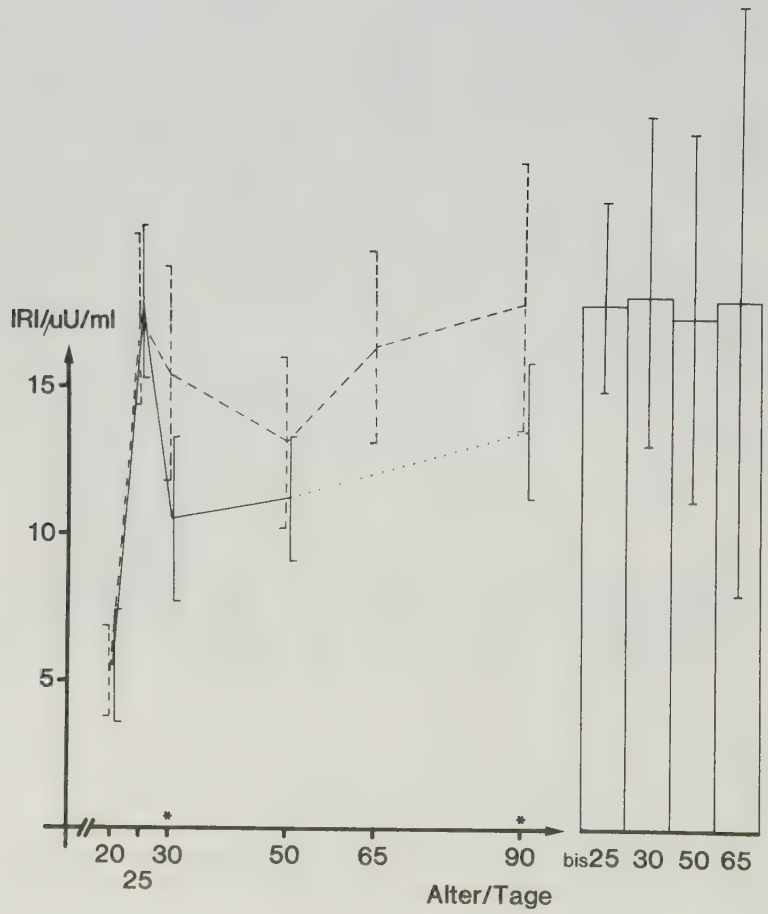


Abb. 10: Insulin: Verlauf bei den Kontrollen (- - -) und den bis Tag 90 behandelten Tieren (——). Balken: Insulinspiegel der nur bis Tag 25, 30, 50 oder 65 behandelten Tiere am Tag 90; Mittelwerte mit Standardabweichung.

*: $p < 0,05$
(im Vergleich zu den Kontrollwerten)

13 µU/ml ab, um bis zum 90. Tag wieder auf etwa 18 µU/ml anzusteigen. Der Anstieg im Insulinspiegel zwischen dem 20. und 25. Tag war bei den mit Somatostatin behandelten Ratten etwa der selbe wie bei den Kontrolltieren. Am 30. Tag war der Insulin-Mittelwert aber signifikant gesenkt (10,5 µU/ml) und blieb von hier an auch erniedrigt (jedoch nur noch für den 90. Tag signifikant auf 13,5 µU/ml). Für den 65. Tag wurden die Insulinwerte nicht bestimmt. Die nicht bis zum 90. Tag mit Somatostatin behandelten Tiere zeigten keine signifikante Änderung des Insulinspiegels am 90. Tag (Abb. 10).

3.5. FSH

Die Werte der Somatostatin-behandelten und der Kontrollgruppe hatten den selben Verlauf und waren nicht signifikant unterschiedlich. Sie stiegen von etwa 70 ng/ml am 20. Tag auf ein Maximum von ca. 640 ng/ml am 30. Tag. Darauf folgte ein stetiges Sinken des FSH-Spiegels auf ca. 300 ng/ml am 65. Tag. Auf diesem Niveau blieb der Spiegel auch am 90. Tag. Auch die Werte der nicht bis Versuchsende gespritzten Ratten zeigten keinen signifikanten Unterschied gegenüber den Kontrollen (Abb. 11).

3.6. LH

Wie bei den FSH-Spiegeln konnte auch beim LH kein signifikanter Unterschied zwischen Somatostatin-behandelten Ratten und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Mittelwerte stiegen von ca. 13 ng/ml am 20. Tag auf ca. 19 ng/ml am 30. Tag, sanken am 50. Tag auf ca. 17 ng/ml und erhöhten sich dann bis zum 90. Tag auf ca. 27 ng/ml. Signifikante Unterschiede zwischen den Nachbarwerten konnten jedoch der relativ großen Streuung wegen nicht nachgewiesen werden. Ebenso verhielt es

sich am 90. Tag beim Vergleich der LH-Werte der Kontrollgruppe mit denen der Ratten, bei denen Somatostatin vorzeitig abgesetzt wurde (Abb. 12).

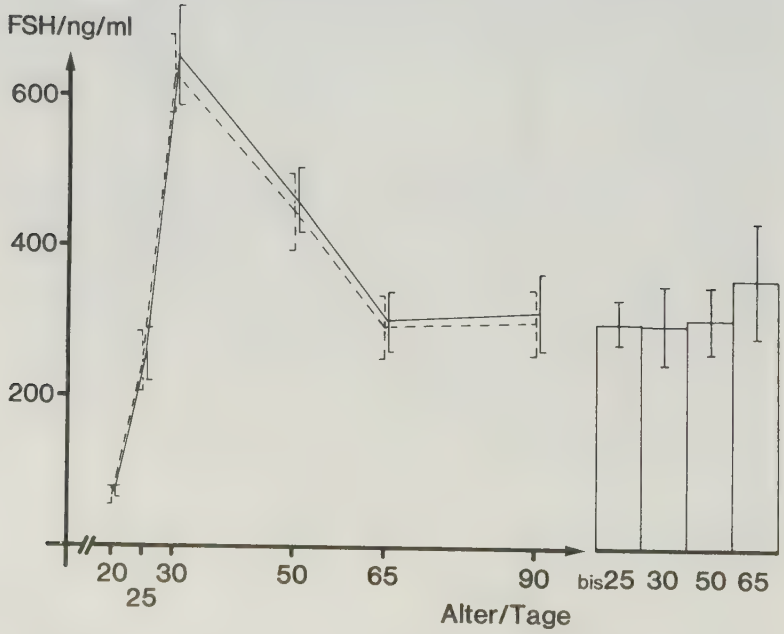


Abb. 11: FSH: Verlauf bei den Kontrollen (- - -) und den bis Tag 90 behandelten Tieren (——). Balken: FSH-Spiegel der nur bis Tag 25, 30, 50 oder 65 behandelten Tiere am Tag 90; Mittelwerte mit Standardabweichung.

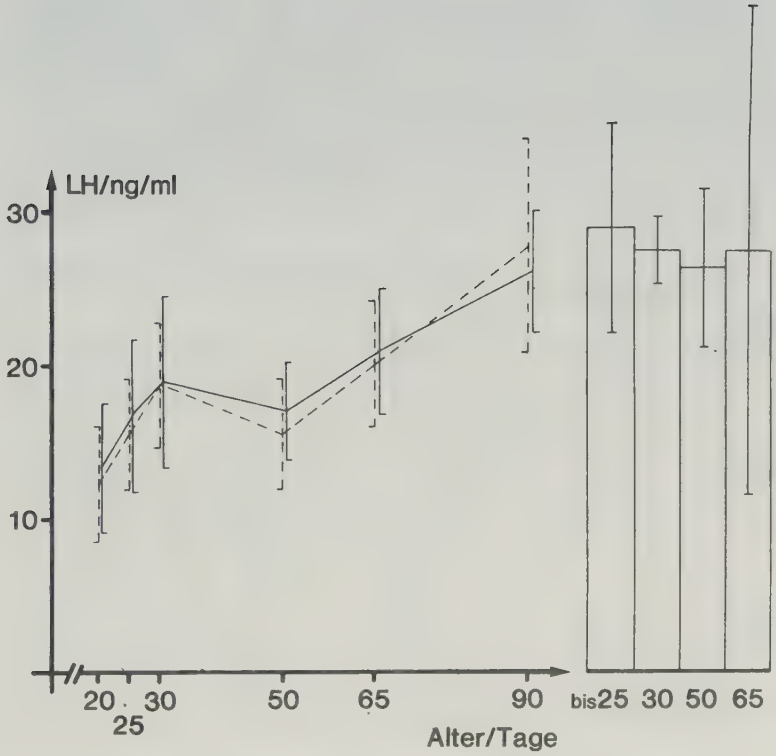


Abb. 12: LH: Verlauf bei den Kontrollen (- - -) und den bis Tag 90 behandelten Tieren (——). Balken: LH-Spiegel der nur bis Tag 25, 30, 50 oder 65 behandelten Tiere am Tag 90; Mittelwerte mit Standardabweichung.

3.7. Testosteron

Die Kontrolltiere zeigten in ihren Testosteronspiegeln einen kontinuierlichen Anstieg von ca. 48 ng/100 ml am 20. Tag auf ca. 181 ng/100 ml am 65. Tag. Bis zum 90. Tag senkte sich der Mittelwert auf ca. 143 ng/100 ml. Die Spiegel der behandelten Gruppe schwankten stark: sie blieben bis zum 30. Tag auf Werten um 55 ng/100 ml, stiegen dann aber bis zum 50. Tag auf ca. 256 ng/100 ml

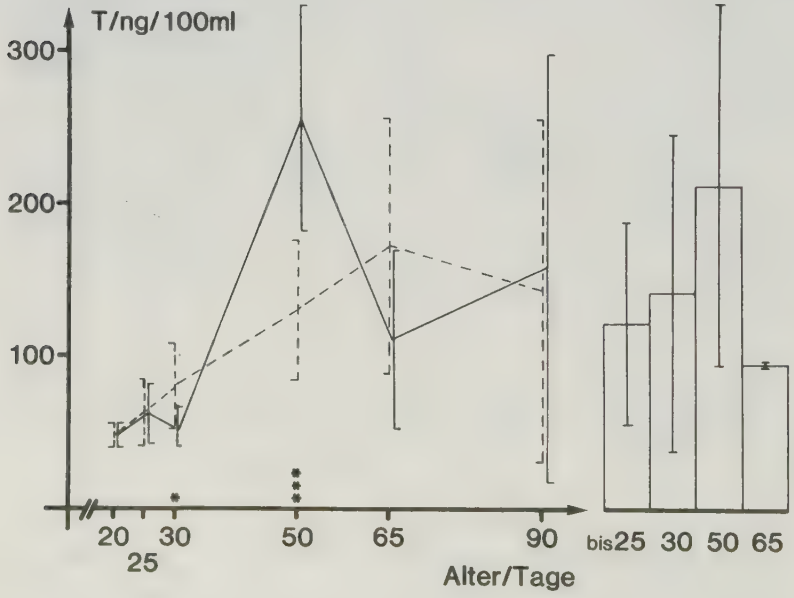


Abb. 13: Testosteron: Verlauf bei den Kontrollen (- - -) und den bis Tag 90 behandelten Tieren (——). Balken: Testosteronspiegel der nur bis Tag 25, 30, 50 oder 65 behandelten Tiere am Tag 90; Mittelwerte mit Standardabweichung.

*: $p < 0{,}05$ **: $p < 0{,}001$
(im Vergleich zu den Kontrollwerten)

an, waren am 65. Tag wieder auf ca. 111 ng/100 ml gefallen, um am 90. Tag mit 158 ng/100 ml wieder den Bereich der Kontrollwerte zu erreichen. Signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Kontrollgruppe waren der erniedrigte Spiegel am 30. Tag und der erhöhte am 50. Tag. Die Testosteronspiegel der nicht zu Ende gespritzten Ratten waren am 90. Tag nicht signifikant verschieden von der Kontrolle (Abb. 13).

3.8. Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Zwischen Kontrollratten und Somatostatin-behandelten Tieren ergab sich im DHEA-Spiegel kein signifikanter Unterschied. Er stieg von Werten um 85 ng/100 ml am 20. Tag auf Werte um 150 ng/100 ml am 25. Tag. Am 30. Tag betrug die DHEA-Plasmakonzentration nur noch ca. 95 ng/100 ml und fiel bis zum 90. Tag kontinuierlich ab auf Werte um 45 ng/100 ml. Gegenüber der Kontrolle waren die Werte der nicht bis zum 90. Tag mit Somatostatin behandelten Tiere am 90. Tag nicht signifikant verändert außer denen der bis zum 30. Tag gespritzten Ratten. Deren DHEA-Werte waren am 90. Tag statistisch signifikant erniedrigt (Abb. 14).

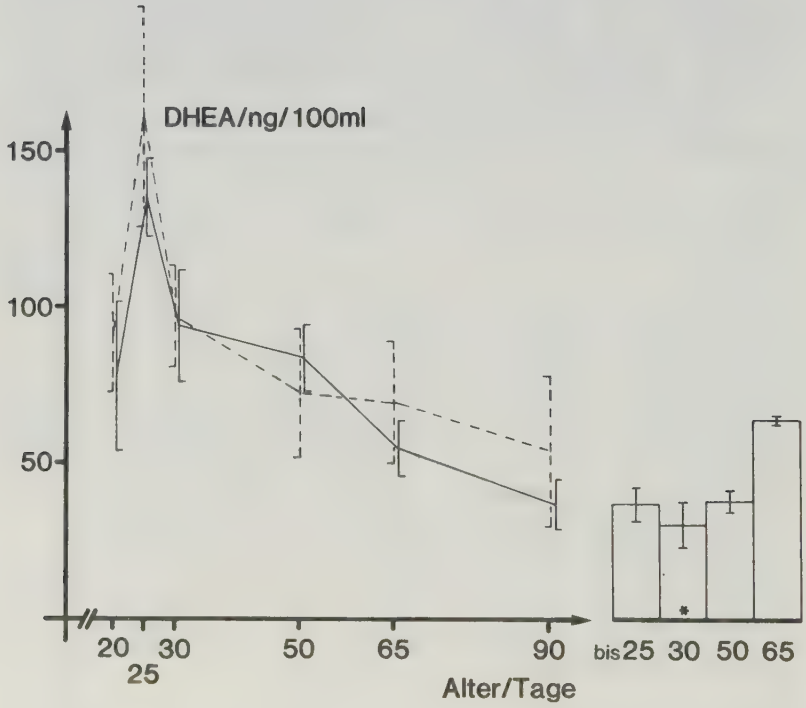


Abb. 14: Dehydroepiandrosteron (DHEA): Verlauf bei den Kontrollen (- - -) und den bis Tag 90 behandelten Tieren (——). Balken: DHEA-Spiegel der nur bis Tag 25, 30, 50 oder 65 behandelten Tiere am Tag 90; Mittelwerte mit Standardabweichung.

*: $p < 0{,}05$
(im Vergleich zu den Kontrollwerten)

4. DISKUSSION

Das physiologische Körperwachstum wird gesteuert über die Ernährung und verschiedene Hormone wie Wachstumshormon, Somatomedin, Insulin, Thyroxin und Androgene bzw. Östrogene. Somatostatin zeigte in diesem Experiment Wirkungen auf einige der gemessenen Hormonspiegel und auf das Wachstum.

4.1. Wachstumshormon, Somatomedin und Insulin

4.1.1. Somatomedin: regulierende Faktoren und Wirkungen.

Das früher "sulphation factor" genannte Somatomedin wird für den Mediator des Wachstumshormons in Hinsicht auf seine wachstumssteigernden Wirkungen gehalten.
Nach einer solchen Substanz suchte man, als man sah, daß Serum normaler Ratten in vitro den Sulfateinbau in Chondroitinsulfat von Knorpelgewebe hypophysektomierter Ratten, der als Maß des Knorpelwachstums benützt wird, steigerte. Dieser Effekt fehlte jedoch beim Serum hypophysektomierter Ratten, welches aber nach Behandlung der hypophysektomierten Ratten mit Wachstumshormon diese Wirkung wieder aufwies. Das Wachstumshormon zeigte in vitro erst in sehr hohen Konzentrationen eine Wirkung auf den Sulfateinbau (SALMON et al. (1957)). In vivo wurde das verminderte Knorpelwachstum hypophysektomierter Ratten durch Wachstumshormon wieder normalisiert (COLLINS et al. (1961)). Das Serum normaler Ratten mußte also einen GH-abhängigen, das Knorpelwachstum anregenden Faktor enthalten: den "sulphation factor".

Man fand noch weitere Wirkungen des Somatomedins am Rattenknorpel: es steigert den Einbau von ^{3}H-Thymidin in DNS (DAUGHADAY et al. (1966)), von ^{3}H-Uridin in RNS, ^{14}C-Leucin in Glucosaminoglykane (SALMON et al. (1968))

und die Aufnahme von ^{14}C-Prolin in Kollagen (DAUGHADAY et al. (1962)).

Außerdem hat Somatomedin insulinähnliche Wirkungen. In der Zwerchfellmuskulatur hypophysektomierter Ratten steigerte es in vitro den Aminosäure- und Zucker-Transport in die Zelle und dort die Proteinsynthese (UTHNE et al. (1974)). Beim Menschen steigerte Somatomedin ebenfalls Glucose- und Aminosäure-Transport (KOSTYO et al. (1973)), außerdem die Glucoseoxidation und Lipidsynthese in den Fettzellen (CLEMMONS et al. (1974)). Somatomedin wird an Insulinrezeptoren von Fett-, Knorpel- und Leberzellmembranen gebunden (HINZ et al. (1972)). Da die non-suppressible insulin like activity (NSILA) ebenso wie Somatomedin nach Wachstumshormongabe steigt (MEGYESI et al. (1975)), und Somatomedin selbst auch eine solche Aktivität hat, wurde bei HALL et al. (1974) angenommen, daß es zumindest ein Teil dieser NSILA ist.

Somatomedin besteht nicht aus einer einzelnen Substanz, sondern aus mindestens drei verschiedenen, genannt SM-A, SM-B und SM-C. SM-A ist ein neutrales Peptid mit einem Molekulargewicht von 6 - 8 x 10^3, SM-B ein saures Peptid mit einem etwas geringeren Molekulargewicht als SM-A, und SM-C ist basisch mit einem Molekulargewicht wie SM-A (UTHNE et al. (1973), VAN DEN BRANDE et al. (1975), VAN WYK et al. (1974)).

Da aus einer mit Wachstumshormon enthaltender Lösung perfundierten Rattenleber bzw. -niere Somatomedin freigesetzt wird (MC CONAGHEY et al. (1972 a und b), WILLIAMS et al. (1974)), kann man annehmen, daß diese Organe Bildungsorte für Somatomedin sind. Auch in der Insulin-perfundierten Rattenleber kommt es zu einer Somatomedin-Freisetzung (DAUGHADAY et al. (1976)). Nach partieller Hepatektomie waren bei Ratten die

SM-A-Werte niedrig und stiegen parallel zur Leberregeneration wieder an (UTHNE et al. (1972)). Auch dies spricht dafür, daß die Leber ein Hauptbildungsort für SM-A ist. HALL et al. (1969) wiesen SM-A-Aktivität auch in Rattenmuskelextrakt nach.

Auch beim Menschen korrelierte der Somatomedinspiegel mit dem GH-Status: in hypophysären Zwergen war Somatomedin erniedrigt (DAUGHADAY et al. (1959)) und konnte durch Behandlung mit Wachstumshormon normalisiert werden (ALMQVIST (1960)). Umgekehrt waren in Akromegalie-Patienten hohe Somatomedin-Werte anzutreffen (DAUGHADAY et al. (1959)), die mit der klinischen Aktivität der Erkrankung korrelierten.

4.1.2. Wechselwirkungen zwischen Insulin, Wachstumshormon, Somatomedin und Zunahme an Körpergewicht nach Behandlung mit Somatostatin:

Bei BRAZEAU et al. (1974 b) zeigten junge männliche Ratten mit einem Körpergewicht von 100 - 120 g, die 8 Tage lang täglich 25 µg Somatostatin injiziert bekamen, eine verminderte Zunahme an Körpergewicht. An unseren mit Somatostatin behandelten Tieren beobachteten wir zwar eine dem Verlauf nach ähnliche Wachstumskurve wie bei den Kontrolltieren mit maximaler Wachstumsgeschwindigkeit zwischen dem 40. und 50. Lebenstag, doch waren auch bei unseren Ratten Geschwindigkeit der Gewichtszunahme und Körpergewicht deutlich erniedrigt. Diese Tatsache läßt sich wohl nicht nur durch den gesenkten Wachstumshormonspiegel erklären, da in unseren Ratten gleichzeitig noch Insulin und - als Folge des niedrigen Wachstumshormon- und Insulinspiegels - auch Somatomedin erniedrigt waren (Abb. 9 und 10).

Insulin:
Zu diskutieren wäre die Möglichkeit, daß der Minderwuchs durch einen Diabetes mellitus verursacht wurde, der eine

Folge der Somatostatin-bedingten Senkung des Insulinspiegels sein könnte. Nachträglich gemessene Serumglucosespiegel unserer Ratten zeigten jedoch nur schwach erhöhte Blutzuckerwerte. Das wird dadurch plausibel, daß auch das insulinantagonistisch wirkende Wachstumshormon vermindert war. Außerdem wirkt Somatostatin hemmend auf die Ausschüttung des den Blutglucosespiegel erhöhenden Glucagons (LE BLANC et al. (1975)).

Die Wirkung auf den Insulinspiegel tritt auch beim Menschen auf (ALBERTI et al. (1973)), und zwar durch direkte Wirkung an den ß-Zellen des Pankreas (LE BLANC et al. (1975)). In ihrer Arbeit beschrieben diese Autoren, daß der reaktive Anstieg von Insulin nach Glucose- oder Arginin-Gabe durch Somatostatin fast total supprimiert wurde. Man kann annehmen, daß die Insulin-Senkung eine Resultierende aus mindestens zwei verschiedenen Ursachen darstellt: erstens die direkte hemmende Somatostatinwirkung auf die Langerhans'schen Inseln und zweitens die herabgesetzte Ausschüttung des Wachstumshormons, das einerseits eine insulinantagonistische Wirkung hat, und dessen Vorhandensein andererseits für eine angemessene Insulinsekretion notwendig ist (MONTES et al. (1977)).

Somatomedin:
Die Suppression des Somatomedins bei unseren Tieren scheint auf den ersten Blick am erniedrigten Wachstumshormonspiegel zu liegen.

PHILLIPS et al. (1976 a) nehmen an, daß bei Ratten die Ernährung und der Insulinspiegel für die Somatomedin-Regulation wichtiger sind als das Wachstumshormon. Sie berichten von Ratten mit Streptozotocin-Diabetes, bei denen Somatomedin erniedrigt ist und durch Wachstumshormongabe allein nicht korrigiert werden kann (PHILLIPS et al. (1976 b)). In einer Insulin-perfundierten Ratten-

leber wird die Somatomedin-Freisetzung stimuliert (DAUGHADAY et al. (1976)). Andererseits konnte an Ratten ein erniedrigter Somatomedinspiegel bei Somatostatin-induziertem Wachstumshormonmangel durch Insulin-Gabe nicht normalisiert werden (SPENCER (1979)). Offenbar sind beide Hormone, sowohl Wachstumshormon als auch Insulin, notwendig, um einen normalen Somatomedinspiegel aufrecht zu erhalten. BINOUX et al. (1980) hoben die synergistische Wirkung von Wachstumshormon und Insulin auf die Freisetzung von Somatomedin aus Rattenlebergewebe hervor, wobei mit Insulin ein dosisabhängiger Effekt beobachtet wurde, der die Wirkung des Wachstumshormons verstärkte. Wenn also wie bei unseren behandelten Tieren sowohl Wachstumshormon als auch Insulin erniedrigt sind, fehlen damit zwei wichtige Stimulatoren der Somatomedin-Sekretion, was zu einem niedrigen Somatomedinspiegel führt.

Situation nach Absetzen des Somatostatins:
Wenn man sieht, daß trotz Wiederanstieg des Wachstumshormons und des Insulins auf mindestens normale Werte am 90. Tag (Abb. 8 und 10) bei unseren nur bis zum 25. Tag behandelten Tieren das Somatomedin nicht mehr ansteigt (Abb. 9), kann man die niedrig bleibende Somatomedin-Aktivität nicht mehr mit gesenktem Wachstumshormon oder Insulin begründen.

Es sieht so aus, als ob die Behandlung mit Somatostatin bei 20 Tage jungen Ratten direkt oder indirekt, aber anhaltend, die physiologisch geregelte Somatomedinbildung schädigt, die Produktion von Inhibitoren induziert oder Abbau oder Ausscheidung steigert. Auch die geringe Streuung, die die Somatomedinwerte der mit Somatostatin behandelten Ratten aufweisen, spricht für eine manglende Produktion oder eine fehlende Regulation der Somatomedin-Ausschüttung. Die fehlende Produktion könnte man mit einer Schädigung des Mechanismus der

Somatomedinbildung durch Verabreichung von Somatostatin während einer "vulnerablen Phase" in der Entwicklung der jungen Ratten erklären. Eine Deutung der geringen Schwankungsbreite der Somatomedinwerte könnte man darin sehen, daß eine Produktion von Inhibitoren oder eine Erhöhung der Ausscheidung des Somatomedins von einer regulativ bedingten andauernden Maximalproduktion an Somatomedin begleitet werden, welche aber nicht mehr ausreichend ist, um für eine normale Somatomedinaktivität zu sorgen.

Auffallend ist, daß die nicht bis Ende des Versuchs mit Somatostatin behandelten Tiere trotz niedriger Somatomedinspiegel in einer Phase des Aufholens mit beschleunigter Gewichtszunahme (Abb. 2, 4 und 5) wieder das Körpergewicht der Kontrollgruppe erreichten. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß ein normal hoher Somatomedinspiegel bei Ratten für ein normales Wachstum nicht unbedingt erforderlich ist. Auch FRYKLUND et al. (1974) erhielten mit einem SM-A-Konzentrat keine signifikante Wirkung auf das Körpergewicht, wohl aber mit Wachstumshormon. Dagegen fanden VAN BUUL-OFFERS et al. (1979) bei Mäusen mit kongenitalem Wachstumshormonmangel ein verstärktes Wachstum nach Somatomedingabe. Ein Beweis, daß Somatomedin alleiniger Mediator für die Wachstumshormonwirkungen auf das Körperwachstum ist, konnte noch nicht erbracht werden. So müßte man laut KOSTYO et al. (1977) annehmen, daß, wenn dieser Zusammenhang gegeben wäre, der Wirkung einer Wachstumshormongabe in vivo ein Somatomedinanstieg vorauszugehen hätte. PHILLIPS et al. (1973) wiesen jedoch einen erhöhten Schwefeleinbau in Knorpel aus mit geringen Wachstumshormondosen behandelten hypophysektomierten Ratten nach, ohne daß bei diesen das Somatomedin erhöht gewesen wäre. Auch fanden sie, daß für die Erhöhung des Somatomedinspiegels hypophysektomierter Ratten weit höhere Dosen an Wachstumshormon (1 mg) notwendig waren als für die Stimulation des

Sulfateinbaus in deren Knorpel (10 µg).

Man kann also annehmen, daß die Bildung von Somatomedin zwar Wachstumshormon-abhängig ist, daß es aber außer Somatomedin noch mindestens einen anderen Mediator für die Wirkungen des Wachstumshormons gibt. Für das beschleunigte Wachstum ist also vielleicht das Wachstumshormon selbst verantwortlich, da die Ratten, bei denen Somatostatin am 30. bzw. 50. Lebenstag abgesetzt wurde, noch am 90. Tag einen signifikant erhöhten Wachstumshormonspiegel aufwiesen (Rebound-Effekt). Ratten zeigten auch nach Fasten oder Cortisonbehandlung ein Aufholwachstum mit einer Erhöhung des Wachstumshormons (MOSIER et al. (1976)). Die Ursache für das Fehlen des Rebounds bei den bis zum 65. Lebenstag behandelten Tieren könnte darin liegen, daß hier der Wachstumsschub der Pubertät vorbei ist und auch bei den Kontrollen das Wachstumshormon ab Tag 65 nicht mehr ansteigt.

Eine mögliche Erklärung für das Wachstum trotz niedriger Somatomedinwerte könnte in einer sich mit dem Lebensalter ändernden Gewebeempfindlichkeit für Somatomedin liegen: junge Ratten wachsen stark bei niedrigem Somatomedin (d.h. es liegt eine hohe Gewebeempfindlichkeit für Somatomedin vor), alte Ratten zeigen bei hohen Somatomedinspiegeln nur ein relativ geringes Wachstum (niedrige Gewebeempfindlichkeit für Somatomedin) (Abb. 3 (Kontrollen) und 9). Durch die Somatostatin-Behandlung wird somit anscheinend ein Zustand der Gewebeempfindlichkeit irreversibel konserviert, wie er jungen Ratten entspricht. Das heißt, daß die behandelten Tiere auch mit stark erniedrigten Somatomedinwerten ein hohes Wachstum aufrechterhalten können, wie das auch bei jungen Ratten der Fall ist.

JOLIN et al. (1970) fanden, daß in jungen Ratten eine positive Korrelation zwischen Insulinspiegel und Körper-

gewicht besteht. Auch unsere Tiere zeigten bei gegenüber der Kontrolle erniedrigtem Wachstum einen niedrigen Insulinspiegel. Außerdem hatten die Ratten, bei denen Somatostatin abgesetzt wurde, nach Erreichen des Körpergewichts der Kontrollgruppe auch wieder einen normal hohen Insulinspiegel. Dieser Sachverhalt spricht dafür, daß Insulin für normale Gewichtszunahme im Vergleich mit Somatomedin auch eine wichtige Rolle spielt.

4.2. FSH und LH

Die fehlende Wirkung von Somatostatin auf die Gonadotropine FSH und LH, wie bei unseren Ratten gezeigt (Abb. 11 und 12), wurde auch von HALL et al. (1973) und von MORTIMER et al. (1974 a) nachgewiesen. Unsere behandelte Tiergruppe zeigte einen ähnlichen Verlauf des FSH-Spiegels, wie ihn auch GUPTA et al. (1975) und GROTA et al. (1971) bei normalen Ratten festgestellt hatten. Auch der LH-Verlauf war bei GUPTA et al. (1975) dem bei unseren Tieren ähnlich.

Der LH-Verlauf wies keine Korrelation mit dem Testosteronspiegel auf, wie es auch bei BARTKE et al. (1973) der Fall war. DÖHLER et al. (1974) berichteten über hohe FSH- und LH-Spiegel zur Zeit der Pubertät (Tag 37 - 43). Dieses bestätigte sich bei uns nur für FSH, während LH bis zum 90. Tag im Steigen begriffen war. Der Bereich vom 37. bis zum 43. Tag, in dem BARTKE et al. (1973) einen hohen LH-Spiegel gemessen hatten, wurde durch unsere Messungen jedoch nicht erfaßt. Deshalb kann angenommen werden, daß auch bei unseren Kontrolltieren in dieser Zeit ein LH-Gipfel liegen könnte. Unser LH-Verlauf stimmt eher mit dem von BLOCH et al. (1974) ermittelten überein, der in der Pubertät keine klare Veränderung des LH-Spiegels zeigte.

4.3. Testosteron

NEGRO-VILAR et al. (1973) forderten einen FSH-Anstieg, der einer Entwicklung der Testes in der Pubertät vorausgehen müsse. Auch in unseren Ratten folgte erst auf das FSH-Maximum am 30. Tag (Abb. 11) ein starker Anstieg des Testosterons bis zum 50. Tag (Abb. 13), jedoch eigenartigerweise nur bei den mit Somatostatin behandelten Tieren, während die Kontrollgruppe nur einen langsamen Anstieg bis zum 65. Tag aufwies.
Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde die Freisetzung von Testosteron aus clonalen Zellinien durch Somatostatin gehemmt (MARUYAMA et al. (1977)). Eine Erklärung für den stark erhöhten Testosteronspiegel am 50. Tag bei den Somatostatin-behandelten Ratten könnte eine Gegenregulation gegen den durch Somatostatin hervorgerufenen "hypophysären Minderwuchs" sein. Eine solche regulative Testosteron-Erhöhung müßte aber durch einen anderen Mediator als LH vermittelt sein, da LH gegenüber den Kontrolltieren nicht verändert war. Ob es eine Rückkopplung über das durch Somatostatin verminderte Wachstum und die damit verbundene verminderte Eiweißproduktion auf das anabol wirkende Testosteron gibt, ist nicht bekannt.

Die Aussagekraft des Testosteronplasmaspiegels bei Ratten wurde schon angezweifelt, da er starken Tagesschwankungen unterliegt: Unterschiede bis zum zehnfachen zwischen dem kleinsten und dem größten Wert bei der selben Ratte am selben Tag wurden gemessen (BARTKE et al. (1973)).

4.4. Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Auf das DHEA hatte Somatostatin bei unseren Ratten keine Wirkung. Wir fanden ein DHEA-Maximum am 25. Lebenstag.

Da das DHEA das Hauptandrogen der Nebennierenrinde ist (ROSENFELD et al. (1971)), spricht dieses Maximum für eine Adrenarche zur Zeit des 25. Tages, also vor der Gonadarche (= Pubertät) einsetzend.

Die Zeit der Pubertät geben verschiedene Autoren unterschiedlich an. Nach DÖHLER et al. (1974) liegt sie zwischen dem 37. und 43. Tag, nach SWERDLOFF et al. (1971) zwischen dem 49. und 63. Tag. DÖHLER et al. benützten als Anzeichen für die Pubertät das erste Auftreten beweglicher Spermatozoen, die höchste Wachstumsrate der Testes und den Anstieg des Testosteronspiegels (Gonadarche). Nach BLOCH et al. (1974) stiegen der Testosteronspiegel und das Gewicht von Vesicula seminalis und ventraler Prostata um den 40. Tag stark an. Hinweise auf die Pubertät sind bei unseren Tieren der zwischen dem 30. und 50. Tag stark anwachsende Testosteronspiegel und der Wachstumsschub zwischen dem 25. und 50. Tag.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen berichteten CUTLER et al. (1978), daß bei ihren Ratten keine Adrenarche für DHEA festzustellen war. Wir erhielten vielleicht deshalb ein anderes Ergebnis, weil in unserer Meßmethode die Empfindlichkeit des DHEA-RIA-Kits durch größere Konzentrierung des DHEA im Serumextrakt erhöht wurde. RIVAROLA et al. (1968) beschrieben starke Schwankungen im DHEA-Spiegel zwischen einzelnen Ratten. ROSENFELD et al. (1971) berichteten, daß DHEA schubweise sezerniert wird. Unsere Werte wiesen aber wie das auch schubweise sezernierte Wachstumshormon nur relativ kleine Streuungen auf. Eine Erklärung dafür könnte darin liegen, daß bei unserem Experiment erstens das Blut mehrerer Ratten bei der Entnahme gepoolt wurde, und zweitens darin, daß sich die Blutentnahme an unseren Ratten der großen Zahl wegen über mehrere Stunden erstreckte.

4.5. Geschwindigkeit der Gewichtszunahme

Laut SWERDLOFF et al. (1971) trat die größte Wachstumsgeschwindigkeit zwischen dem 21. und dem 49. Lebenstag auf. Bei unseren Ratten lag die Phase der stärksten Gewichtszunahme, die wir mit dem Längenwachstum korrelieren, auch in dieser Zeit: zwischen dem 25. und dem 50. Tag. Durch Somatostatin wurde gerade dieses Spitzenwachstum gehemmt, wohl deshalb, weil das gleichzeitig bei den Kontrollen auftretende GH-Maximum durch Somatostatin stark abgeflacht wurde. Vor und nach dieser Zeit war die Erniedrigung der Gewichts-Wachstumsgeschwindigkeit nur minimal (Abb. 3).

4.6. Schlußfolgerungen

Unser Experiment hat bisher bekannte Ergebnisse hinsichtlich der Wirkungen von Somatostatin auf Wachstumshormon, Insulin, LH und FSH bestätigt.
Die Wachstumshormonwerte wurden durch Somatostatin nur zur Zeit der maximalen Spiegel eindeutig vermindert. Dies könnte mit einer höheren Wirksamkeit des Somatostatins an stärker Hormon produzierenden Zellen zusammenhängen. Auch bei der Somatostatin-Wirkung auf die Sekretion anderer Hormone zeigte sich ein solcher Sachverhalt, daß nur stimulierte oder abnormal hohe Hormonspiegel supprimiert wurden (z.B. bei FSH, TSH, ACTH usw. (siehe Einleitung)). Gegen die Annahme, die größere Wirkung des Somatostatins auf den Wachstumshormonspiegel bei den älteren Tieren sei nur eine Sache der Dosis, spricht die Tatsache, daß aufgrund der im Verhältnis zum Körpergewicht nicht im selben Maße ansteigenden Somatostatin-Dosis die injizierte Menge pro Kilogramm Körpergewicht von 1440 µg/kgKG zu Beginn des Experiments auf 750 µg/kgKG an dessen Ende absank.

Neue Resultate waren die fehlende Wirkung des Somatostatins auf DHEA und die nach Absetzen des Somatostatins dauernd niedrig bleibenden Somatomedinwerte, die den Verlauf bei den Kontrolltieren qualitativ (mit Anstieg, Maximum) nicht mehr mitmachten (im Gegensatz zum Verlauf des Wachstumshormons der behandelten Tiere, bei dem nur die Spitzenwerte "gekappt" wurden, der aber qualitativ dem der Kontrolltiere ähnlich blieb). Daß die Ratten aber trotz niedriger Somatomedinspiegel nach Ende der Somatostatin-Behandlung sogar ein gesteigertes Aufholwachstum zeigten, führt zu der Annahme eines anderen Mediators als das Somatomedin für die Wirkung des Wachstumshormons auf das Körperwachstum. Als alternative oder zusätzliche Folgerung könnte die Hypothese aufgestellt werden, daß durch eine frühzeitige Somatostatin-Behandlung die hohe Empfindlichkeit des Gewebes junger Ratten für Somatomedin "eingefroren" wurde, und die nicht mehr behandelten Ratten auf diese Weise das Körpergewicht der Kontrolltiere einholen konnten.

4.7. Ausblick auf die klinische Verwendung von Somatostatin:

Somatostatin könnte in der Klinik vorteilhaft angewandt werden bei juvenilem Diabetes, dessen Ursachen außer in der mangelnden Insulinsekretion in einer relativ zu hohen Ausschüttung an Wachstumshormon und Glucagon liegen. Da die Freisetzung dieser beiden Hormone durch Somatostatin gehemmt wird, wird weniger Insulin benötigt (THUM et al. (1975)). Glucagon soll schon von niedrigeren Somatostatin-Dosen supprimiert werden als Insulin (GERICH et al. (1975)), außerdem kann die Suppression des Insulins durch Somatostatin bei juvenilem Diabetes nicht viel schaden, da die Insulinproduktion hier sowieso eingeschränkt ist. Auch die diabetische Mikroangiopathie, von der angenommen wird, daß sie durch den

erhöhten Wachstumshormonspiegel bei Diabetikern hervorgerufen wird, könnte positiv beeinflußt werden (PRANGE-HANSEN et al. (1973)).

Bei Akromegalie, Gigantismus, Glucagon- oder Insulin-produzierenden Tumoren könnten erhöhte Hormonspiegel gesenkt werden.

Das Wachstum GH-, TSH- oder Prolactin-abhängiger Tumoren könnte man mit Somatostatin bremsen.

Bei der Blutstillung von Magenblutungen zeigte Somatostatin eine hervorragende Wirkung: bei einem Patienten mit seit längeren blutenden Magenulkus wurde die Blutung nach einstündiger Somatostatin-Infusion zum Stehen gebracht (MATTES et al. (1975)). Auch könnte die überhöhte Gastrin- und Magensaft-Sekretion beim Zollinger-Ellison-Syndrom durch Somatostatin vermindert werden.

Die Entwicklung von Somatostatin-Analoga, die die Ausschüttung bestimmter Hormone spezifisch hemmen (siehe Einleitung), läßt auf Präparate hoffen, deren Nebenwirkungen auf ein Minimum beschränkt sind.

Aber bevor junge Patienten mit Somatostatin behandelt werden, die ihre Wachstumsphase noch vor sich haben, müßte noch geklärt werden, ob eine andauernde Somatomedin-Suppression auch beim Menschen auftritt, und welche Ursachen ihr zugrunde liegen. Vorher verbietet sich jeder langfristige Einsatz von Somatostatin in der Klinik bei Kindern. Bei Erwachsenen wäre eine solche Kontraindikation nach den Ergebnissen dieser Arbeit weniger streng zu stellen, da die irreversible Veränderung des Parameters "Somatomedin" sich in unserem Versuch nicht an erwachsenen, sondern an in der Entwicklung befindlichen Tieren zeigte.

Zur Verträglichkeit des Somatostatins bei unseren Versuchstieren sollte noch erwähnt werden, daß sie die Behandlung überlebten, und in ihrem Verhalten keine Veränderungen aufgefallen sind.

5. ZUSAMMENFASSUNG der ERGEBNISSE

Somatostatin wirkte auf das Wachstum der Ratten bremsend. Der Rückstand an Körpergewicht wurde durch beschleunigtes Wachstum nach Absetzen der Behandlung wieder aufgeholt. Die Wachstumshormonspiegel wurden erst mit Eintreten ihrer maximalen Werte während der Pubertät durch Somatostatin gesenkt und näherten sich bis am 90. Lebenstag bis auf einen nicht mehr signifikanten Abstand den Kontrollwerten. Das Aufholwachstum der nur bis zum 30. bzw. 50. Tag behandelten Tiere war von erhöhten GH-Spiegeln begleitet. Somatomedin war bei allen mit Somatostatin behandelten Gruppen erniedrigt. Bei den nicht bis zum 90. Tag behandelten Tieren stiegen die Somatomedinwerte auch am 90. Tag nicht mehr an. Der Insulinspiegel verlief unter den Werten der Kontrollen, aber nur am 30. und 90. Tag in signifikantem Abstand. Nach Absetzen des Somatostatins vor dem 90. Tag war das Insulin am 90. Tag wieder auf Normalwerte angestiegen. Die Testosteronspiegel der behandelten Tiere schwankten gegenüber der Kontrolle stark: am 30. Tag waren sie signifikant erniedrigt und hatten am 50. Tag ein hohes Maximum. Auf FSH, LH und DHEA hatte Somatostatin keine Wirkung.

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. Derek Gupta, Direktor der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik von Hormon- und Stoffwechselstörungen der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.
Bei Herrn Dr. med. Michael Ranke, Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, bedanke ich mich recht herzlich für seine Bereitschaft, mir jederzeit mit seinem Einfluß und guten Ratschlägen beiseite zu stehen.
Auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Hormonlabors der Kinderklinik gilt mein Dank, vor allem Frau Ingrid Balke für ihre tatkräftige Hilfe.
Ebenso danke ich Herrn Kielmann für die Bereitwilligkeit, mit der er die Reproduktionen der Kurvenzeichnungen erstellte.

ANHANG

Zeichenerklärung zu den Tabellen:

$\bar{x}$: Mittelwert

S: Standardabweichung

n: Probenzahl

Unterschied: Signifikanz des Unterschieds der Werte der Kontrolltiere im Vergleich zu den behandelten Tieren;
dabei bedeuten:

/ : $p > 0,05$
\+ : $p < 0,05$
++ : $p < 0,01$
+++: $p < 0,001$

Tabelle 1: Gewichte der ungespritzten Ratten in Gramm (Teil I)

Gewicht am Tag Nr.	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
Ratte Nr. 1	30	48	66	94	113	136	152	164	185	196	203	212	229	237	240
2	32	47	74	102	134	166	188	208	232	243	256	274	286	299	303
3	31	49	70	91	111	146	170	190	210	222	231	242	249	250	259
4	25	32	52	71	95	125	158	165	191	202	215	234	245	252	264
5	27	40	62	90	110	140	172	193	213	227	237	251	267	278	280
6	27	41	57	82	112	140	165	188	208	226	235	262	273	286	290
7	28	42	59	77	108	136	160	178	196	209	223	235	255	265	271
8	26	38	58	76	106	137	160	176	203	213	228	254	273	287	292
9	26	37	54	80	98	132	158	178	201	209	230	248	255	270	272
10	27	38	58	86	110	141	172	200	217	234	249	269	274	282	285
11	24	36	53	75	104	132	162	171	201	218	230	250	263	265	280
12	27	40	58	79	105	131	152	170	189	204	208	229	247	257	262
13	29	46	65	93	123	148	176	198	213	230	243	257	268	285	288
14	27	44	66	90	120	147	169	186	207	225	233	251	257	272	278
15	29	39	56	79	112	143	162	187	214	221	224	237	242	254	256
16	32	48	70	90	112	146	177	190	210	221	230	240	248	261	265
17	29	43	66	93	111	143	174	188	205	217	231	241	255	272	283
18	30	41	61	83	114	143	163	184	196	208	220	230	240	252	252
19	26	37	55	82	106	128	145	155	174	181	189	205	219	233	235
20	27	34	54	80	105	123	137	149	160	172	181	194	212	227	231
21	27	43	65	90	119	148	167	187	207	224	235	251	258	271	279
22	34	50	72	90	112	141	164	187	207	221	228	250	273	279	283
23	27	40	59	79	110	139	162	180	198	217	228	243	255	268	274
24	26	34	50	65	89	118	140	171	184	203	211	226	231	248	251
25	27	40	57	77	102	133	153	172	189	203	211	229	247	258	262
26	27	41	62	87	108	141	174	193	213	230	232	251	266	276	280
27	25	36	51	74	98	126	145	163	186	197	199	212	225	236	234
28	29	38	56	78	112	143	162	186	213	220	224	237	247	254	255
29	28	43	59	76	106	138	160	178	196	208	224	235	255	265	271
30	28	39	54	73	101	128	154	173	197	213	219	228	236	241	242

Tabelle 1: Gewichte der ungespritzten Ratten in Gramm (Teil II)

Gewicht am Tag Nr.	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
Ratte Nr.31	25	33	51	70	100	124	157	166	181	201	214	234	244	252	258
32	26	36	53	70	91	118	148	159	185	202	207	225	236	243	248
33	26	38	58	81	107	128	156	178	196	212	225	241	250	259	266
34	30	48	72	99	122	150	180	193	214	216	226	232	237	239	245
35	28	37	57	79	103	120	142	156	182	193	190	200	202	218	233
36	24	37	58	85	117	144	172	196	216	228	243	266	267	280	290

Tabelle 2: Gewichte der mit Rizinusöl + Benzylbenzoat behandelten Ratten (Kontrollsubstanz eines parallel laufenden Versuchs mit Cyproteronacetat; Tiere wiesen statistisch keinen Unterschied zu den mit Protamin-Zink behandelten auf)

Ratte Nr.37	29	44	66	88	109	137	150	160	171	172	182	191	204	215	223
39	32	46	66	85	112	142	160	178	196	216	221	235	238	241	254
40	25	36	56	82	107	134	156	172	189	210	216	238	255	265	268
41	27	36	56	79	112	136	159	174	193	202	207	222	233	235	239
42	30	46	70	98	123	158	188	203	222	235	242	257	265	279	280
43	29	48	69	96	124	158	182	200	227	240	257	268	272	281	282
44	27	39	54	76	103	130	155	170	191	201	214	233	240	241	242
45	26	37	55	71	100	127	134	160	178	194	203	212	222	227	232
46	28	40	61	87	108	131	144	157	172	192	202	222	227	234	237
48	28	43	65	91	120	157	185	201	224	240	257	276	282	282	296
49	27	39	54	82	98	136	158	176	192	197	202	207	217	229	241
50	25	36	52	78	103	127	151	166	189	203	212	225	235	246	257
51	21	33	54	80	101	136	166	193	214	233	246	263	270	285	288
52	29	46	69	92	123	153	182	200	219	240	253	266	280	288	290
53	30	44	62	80	114	142	168	186	201	224	247	261	275	289	296
54	29	43	63	89	109	136	160	175	192	207	216	231	237	251	258

Tabelle 3: Gewichte der mit Protamin-Zink-Lösung behandelten Ratten

Gewicht am Tag Nr.	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
Ratte Nr. 56	26	37	53	75	102	131	152	173	192	202	217	225	228	247	254
57	28	40	58	83	115	145	172	190	213	228	243	254	267	275	279
58	28	37	56	77	107	140	156	171	195	212	221	233	240	256	260
59	29	44	64	87	113	144	172	186	213	230	235	261	278	281	289
60	32	42	60	78	103	134	159	180	201	225	240	255	270	281	283
61	32	49	72	92	117	145	169	176	201	211	226	240	256	273	276
62	30	48	69	92	114	144	170	182	207	211	223	246	259	267	272
63	28	38	56	76	105	128	157	172	194	212	221	233	242	255	260
64	26	36	53	74	104	132	152	171	193	203	217	223	240	247	255
66	29	42	58	80	107	137	157	180	196	211	219	230	246	244	252
67	29	44	65	91	124	152	174	194	216	237	240	261	270	281	289
68	25	35	51	71	96	120	143	159	184	193	190	201	220	228	231
69	26	45	63	81	96	122	145	155	172	181	191	201	212	219	217
70	29	44	69	92	123	150	179	200	223	243	255	271	277	281	294
71	27	39	59	85	114	140	162	183	203	217	233	250	260	266	270
72	29	38	56	78	103	124	151	170	190	203	216	224	236	239	249

Mittelwerte, Standardabweichung und Anzahl der Proben für alle nicht mit Somatostatin behandelten Ratten zusammen (ungespritzte, mit Rizinusöl + Benzylbenzoat behandelte und mit Protamin-Zink-Lösung behandelte Tiere)

= Kontrollwerte in Gramm

Tag Nr.	20	25	30	35	40	45	50	55
$\bar{x}$	27,81	40,69	60,03	82,82	109,04	137,50	161,40	178,96
S	2,28	4,55	6,33	7,96	8,70	10,30	12,36	13,76
n	68	68	68	68	68	68	68	68

Tag Nr.	60	65	70	75	80	85	90
$\bar{x}$	199,29	213,10	223,24	238,09	249,25	258,81	264,26
S	14,81	16,30	18,15	20,26	20,02	20,51	20,75
n	68	68	68	68	68	68	68

Tabelle 4: Gewichte der mit Somatostatin behandelten Ratten in Gramm (Teil I)

Ratten gespritzt bis Tag 90:

Gewicht am Tag Nr.		20	25	30	35	40	45	50	55
Ratte Nr.	106	27	41	55	75	93	115	137	151
	108	26	36	58	72	97	124	141	148
	110	27	40	55	70	93	122	147	161
	115	24	29	54	79	99	117	139	158
	116	26	37	55	84	109	128	138	150
	121	31	47	68	94	115	135	149	155
	$\bar{x}$	26,83	38,33	57,50	79,00	101,00	123,50	141,83	153,83
	S	2,32	5,99	5,32	8,90	9,03	7,34	5,00	5,04
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
Unterschied		/	/	/	/	+	++	+++	+++

Gewicht am Tag Nr.		60	65	70	75	80	85	90
Ratte Nr.	106	170	183	182	203	216	224	229
	108	168	183	186	200	215	228	230
	110	188	204	209	223	228	230	239
	115	178	199	213	219	228	237	241
	116	163	177	184	190	197	208	214
	121	166	175	187	197	206	215	216
	$\bar{x}$	172,17	186,33	193,50	205,33	215,00	223,66	228,16
	S	9,26	11,91	13,72	12,94	12,20	10,56	11,27
	n	6	6	6	6	6	6	6
Unterschied		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Tabelle 4: Gewichte der mit Somatostatin behandelten Ratten in Gramm (Teil II)

Ratten gespritzt bis Tag 65:

Gewicht am Tag Nr.		20	25	30	35	40	45	50	55
Ratte Nr.	122	24	34	55	79	106	128	156	167
	123	28	41	61	73	95	120	144	158
	$\bar{x}$	26,00	37,50	58,00	76,00	100,50	124,00	150,00	162,50
	S	2,83	4,95	4,24	4,24	7,78	5,66	8,49	6,36
	n	2	2	2	2	2	2	2	2
Unterschied		/	/	/	/	/	/	/	/

Gewicht am Tag Nr.		60	65	70	75	80	85	90
Ratte Nr.	122	178	191	201	212	225	245	247
	123	177	195	199	215	222	230	232
	$\bar{x}$	177,50	193,00	200,00	213,50	223,50	237,50	239,50
	S	0,71	2,83	1,41	2,12	2,12	10,61	10,61
	n	2	2	2	2	2	2	2
Unterschied		+	/	/	/	/	/	/

Tabelle 4: Gewichte der mit Somatostatin behandelten Ratten in Gramm (Teil III)

Ratten gespritzt bis Tag 50:

Gewicht am Tag Nr.	20	25	30	35	40	45	50	55
Ratte Nr. 107	26	36	61	83	108	132	153	167
109	29	41	57	79	103	123	138	149
111	30	43	60	84	107	129	151	169
117	26	38	54	77	96	121	138	147
$\bar{x}$	27,75	39,50	58,00	80,75	103,50	126,25	145,00	158,00
S	2,06	3,11	3,16	3,30	5,45	5,12	8,12	11,60
n	4	4	4	4	4	4	4	4
Unterschied	/	/	/	/	/	+	+	++

Gewicht am Tag Nr.	60	65	70	75	80	85	90
Ratte Nr. 107	188	205	221	245	256	264	273
109	174	196	211	229	240	249	255
111	187	201	217	234	247	255	261
117	170	191	205	222	236	242	246
$\bar{x}$	179,75	198,25	213,50	232,50	244,75	252,50	258,75
S	9,11	6,08	7,00	9,68	8,77	9,33	11,32
n	4	4	4	4	4	4	4
Unterschied	+	+	/	/	/	/	/

Tabelle 4: Gewichte der mit Somatostatin behandelten Ratten in Gramm (Teil IV)

Ratten gespritzt bis Tag 30:

Gewicht am Tag Nr.		20	25	30	35	40	45	50	55
Ratte Nr.	104	32	42	66	82	111	141	167	190
	105	28	39	59	81	102	141	161	182
	112	27	43	57	83	113	144	176	190
	118	32	44	65	96	125	154	177	196
	119	26	42	60	85	113	136	163	179
	124	30	44	60	84	113	147	160	189
$\bar{x}$		29,17	42,33	61,17	85,17	112,83	143,83	167,33	187,67
S		2,56	1,86	3,54	5,49	7,33	6,18	7,50	6,15
n		6	6	6	6	6	6	6	6
Unterschied		/	/	/	/	/	/	/	/

Gewicht am Tag Nr.		60	65	70	75	80	85	90
Ratte Nr.	104	211	217	239	257	270	276	279
	105	194	206	218	228	238	248	250
	112	207	220	235	250	261	264	273
	118	215	233	237	250	260	272	272
	119	197	208	218	230	239	246	252
	124	204	213	233	248	260	269	280
$\bar{x}$		204,67	216,17	230,00	243,83	254,67	262,50	267,67
S		8,07	9,79	9,51	11,91	13,08	12,65	13,31
n		6	6	6	6	6	6	6
Unterschied		/	/	/	/	/	/	/

Tabelle 4: Gewichte der mit Somatostatin behandelten Ratten in Gramm (Teil V)

Ratten gespritzt bis Tag 25:

Gewicht am Tag Nr.	20	25	30	35	40	45	50	55
Ratte Nr. 114	24	31	46	66	90	112	130	144
120	29	48	66	93	123	153	175	196
126	29	46	66	91	121	150	173	201
$\bar{x}$	27,33	41,67	59,33	83,33	111,33	138,33	159,33	180,33
S	2,89	9,29	11,55	15,04	18,50	22,85	25,42	31,56
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Unterschied	/	/	/	/	/	/	/	/

Gewicht am Tag Nr.	60	65	70	75	80	85	90
Ratte Nr. 114	164	173	179	190	200	206	203
120	218	232	246	265	269	277	288
126	217	237	251	268	281	282	286
$\bar{x}$	199,67	214,00	225,33	241,00	243,33	255,00	259,00
S	30,89	35,59	40,20	44,19	37,74	42,51	48,51
n	3	3	3	3	3	3	3
Unterschied	/	/	/	/	/	/	/

Tabelle 5: Geschwindigkeit der Gewichtszunahme in Gramm/5 Tage (= Differenzen der Gewichtsmittelwerte)

Tag Nr.	25	30	35	40	45	50	55
Kontrollen (n = 68)	12,73	19,49	22,05	27,11	28,45	23,92	17,25
bis Tag 25 Behandelte (n = 3)	14,33	17,67	24,00	28,00	27,00	21,00	21,00
bis Tag 30 Behandelte (n = 6)	13,16	18,84	24,00	29,33	29,33	23,50	20,34
bis Tag 50 Behandelte (n = 4)	11,75	18,50	22,75	22,75	22,75	18,75	13,00
bis Tag 65 Behandelte (n = 2)	11,50	21,50	18,00	24,50	23,50	26,00	12,50
bis Tag 90 Behandelte (n = 6)	13,16	17,50	21,50	22,00	22,50	18,34	12,00

Tag Nr.	60	65	70	75	80	85	90
Kontrollen (n = 68)	20,63	13,66	9,93	15,05	11,17	9,56	5,48
bis Tag 25 Behandelte (n = 3)	19,33	14,33	11,34	15,66	9,00	5,00	4,00
bis Tag 30 Behandelte (n = 6)	17,00	11,50	13,83	13,83	10,84	7,83	5,17
bis Tag 50 Behandelte (n = 4)	21,75	18,50	15,25	19,00	12,25	7,75	6,25
bis Tag 65 Behandelte (n = 2)	15,00	15,50	7,00	13,50	10,00	14,00	2,00
bis Tag 90 Behandelte (n = 6)	18,33	14,67	6,66	11,84	9,66	8,67	4,50

Tabelle 6:
Wachstumshormon-Werte (ng/ml)

Wert am Tag Nr.	20	25	30	50	65	90
Kontrollen						
$\bar{x}$	12,33	20,62	23,41	33,25	22,26	23,47
S	4,02	3,53	3,55	5,28	3,94	4,74
n	12	12	18	22	28	53
bis zum 90. Tag mit Somatostatin behandelte Tiere						
$\bar{x}$	13,02	19,00	22,78	24,88	17,70	20,83
S	3,20	4,80	3,10	4,94	1,73	3,14
n	4	4	6	4	4	6
Unterschied	/	/	/	+	+	/

Werte der nicht bis Versuchsende mit Somatostatin behandelten Tiere am 90. Tag gespritzt bis Tag Nr.

	25	30	50	65
$\bar{x}$	25,77	28,37	32,36	25,35
S	5,14	4,71	5,51	1,90
n	3	6	4	2
Unterschied	/	+	++	/

Tabelle 7:
Somatomedin-Werte (E)

Wert am Tag Nr.	20	25	30	50	65	90
Kontrolltiere						
$\bar{x}$	0,493	0,766	0,940	1,307	1,661	1,628
S	0,195	0,419	0,286	0,211	0,224	0,334
n	11	11	11	10	11	11
bis zum 90. Tag mit Somatostatin behandelte Tiere						
$\bar{x}$	0,404	0,276	0,411	0,455	0,459	0,397
S	0,051	0,006	0,087	0,062	0,084	0,079
n	4	4	6	4	4	6
Unterschied	/	+	+++	+++	+++	+++

Werte der nicht bis Versuchsende mit Somatostatin behandelten Tiere am 90. Tag gespritzt bis Tag Nr.

	25	30	50	65
$\bar{x}$	0,383	0,457	0,416	Werte wurden
S	0,013	0,009	0,016	nicht
n	3	6	4	bestimmt
Unterschied	+++	+++	+++	

Tabelle 8:
Insulin-Werte (µU/ml)

Wert am Tag Nr.	20	25	30	50	65	90
Kontrollen						
$\bar{x}$	5,33	17,33	15,38	13,09	16,35	17,75
S	1,55	2,87	3,63	2,89	3,16	4,32
n	12	12	18	22	28	53
bis zum 90. Tag mit Somatostatin behandelte Tiere						
$\bar{x}$	5,50	17,75	10,50	11,25	kein Wert	13,50
S	1,91	2,50	2,81	2,06	"	2,34
n	4	4	6	4	"	6
Unterschied	/	/	++	/	"	+

Werte der nicht bis Versuchsende mit Somatostatin behandelten Tiere am 90. Tag

gespritzt bis Tag Nr.	25	30	50	65
$\bar{x}$	17,66	18,33	17,25	18,00
S	2,88	5,00	6,23	9,89
n	3	6	4	2
Unterschied	/	/	/	/

Tabelle 9:
FSH-Werte (ng/ml)

Wert am Tag Nr.	20	25	30	50	65	90
Kontrollen						
$\bar{x}$	69,00	245,96	629,70	442,45	292,66	298,15
S	13,25	39,71	51,01	52,38	42,05	45,76
n	12	12	17	17	25	47
bis zum 90. Tag mit Somatostatin behandelte Tiere						
$\bar{x}$	71,00	257,25	651,50	460,00	301,75	291,00
S	7,70	36,36	66,11	42,98	40,34	53,68
n	4	4	4	4	4	6
Unterschied	/	/	/	/	/	/

Werte der nicht bis Versuchsende mit Somatostatin behandelten Tiere am 90. Tag

gespritzt bis Tag Nr.	25	30	50	65
$\bar{x}$	298,00	294,83	303,50	355,50
S	27,00	53,92	44,97	77,07
n	3	6	4	2
Unterschied	/	/	/	/

Tabelle 10:
LH-Werte (ng/ml)

Wert am Tag Nr.	20	25	30	50	65	90
Kontrollen						
$\bar{x}$	12,40	15,67	18,80	15,54	20,27	28,09
S	3,89	3,63	4,10	3,58	4,11	7,06
n	12	12	18	22	28	53
bis zum 90. Tag mit Somatostatin behandelte Tiere						
$\bar{x}$	13,42	16,72	19,08	17,12	20,97	26,33
S	4,18	4,96	5,55	3,28	4,12	4,05
n	4	4	6	4	4	6
Unterschied	/	/	/	/	/	/

Werte der nicht bis Versuchsende mit Somatostatin behandelten Tiere am 90. Tag

gespritzt bis Tag Nr.	25	30	50	65
$\bar{x}$	29,26	27,72	26,60	27,70
S	6,90	2,29	5,11	15,98
n	3	4	4	2
Unterschied	/	/	/	/

Tabelle 11:
Testosteron-Werte (ng/100 ml)

Wert am Tag Nr.	20	25	30	50	65	90
Kontrollen						
$\bar{x}$	48,17	63,33	79,89	129,91	181,37	143,27
S	8,62	21,96	27,48	46,90	83,22	112,48
n	12	12	18	22	27	49
bis zum 90. Tag mit Somatostatin behandelte Tiere						
$\bar{x}$	47,50	62,75	51,17	256,25	111,25	158,17
S	8,10	20,56	13,93	74,50	58,48	139,90
n	4	4	6	4	4	6
Unterschied	/	/	+	+++	/	/

Werte der nicht bis Versuchsende mit Somatostatin behandelten Tiere am 90. Tag

gespritzt bis Tag Nr.	25	30	50	65
$\bar{x}$	122,33	142,33	211,75	95,00
S	65,52	103,35	118,01	2,83
n	3	6	4	2
Unterschied	/	/	/	/

Tabelle 12:
DHEA-Werte (ng/100 ml)

Wert am Tag Nr.	20	25	30	50	65	90
Kontrollen						
$\bar{x}$	92,00	161,50	96,67	72,52	69,50	53,79
S	19,32	35,60	16,65	20,60	19,65	24,09
n	12	12	18	21	28	53
bis zum 90. Tag mit Somatostatin behandelte Tiere						
$\bar{x}$	78,00	135,50	94,00	83,75	55,25	37,33
S	24,25	12,58	17,80	10,63	9,18	7,97
n	4	4	6	4	4	6
Unterschied	/	/	/	/	/	/

Werte der nicht bis Versuchsende mit Somatostatin behandelten Tiere am 90. Tag

gespritzt bis Tag Nr.	25	30	50	65
$\bar{x}$	37,33	30,50	37,75	64,00
S	5,51	7,31	3,59	1,41
n	3	6	4	2
Unterschied	/	+	/	/

LITERATUR

AHREN,B.,M.ERICSSON,P.HEDNER,S.INGEMANSSON and U.WESTGREN: Somatostatin inhibits thyroid hormone secretion induced by exogenous TSH in man. J.Clin.Endocrinol.Metab. 47(5),1156-1159,1978.

ALBERTI,K.G.M.M.,N.J.CRISTENSEN,S.E.CHRISTENSEN,AA.P.HANSEN,J.IVERSEN,K.LUNDBAEK,K.SEYER-HANSEN and H.ØRSKOV: Inhibition of insulin secretion by somatostatin. Lancet 1973/II,1299-1301.

ALMQVIST,S.: Studies on sulfation factor (SF) activity of human serum: effect of human growth hormone on SF levels in pituitary dwarfism. Acta Endocrinol. (Kbh.)35,381-395,1960.

ARNOLD,R. und W.CREUTZFELDT: Hemmung der pentagastrin-induzierten Säuresekretion des Magens beim Menschen durch Somatostatin. Dtsch.Med. Wochenschr.100,1014-1016,1975.

BARTKE,A.,R.E.STEELE,N.MUSTO and B.V.CALDWELL: Fluctuations in plasma testosterone levels in adult male rats and mice. Endocrinology92,1223-1228, 1973.

BENKER,G.,C.H.MORTIMER,A.CHAIT,P.J.LOWRY,G.M.BESSER, D.H.COY,A.KASTIN and A.V.SCHALLY: Heterogeneity of human growth hormone in plasma and urine: Influence of growth-hormone release-inhibiting hormone. Acta Endocrinol. (Kbh.),Suppl.193,72, 1975.

BINOUX,M.,P.HOSSENLOPP,C.LASSARRE and D.SEURIN: Somatomedin production by rat liver in organ culture. I.Validity of the technique. Influence of the released material on cartilage sulphation. Effects of growth hormone and insulin. Acta Endocrinol.93,73-82,1980.

BLECH,W.: Regulation der Adenohypophyse durch hypothalamische Hormone. Zur Biochemie und Physiologie der Releasing-Hormone. Teil IV: Somatostatin

und Somatotropin-Releasinghormon. Endokrinologie 72(1),77-118,1978.

BLOCH,G.J.,J.MASKEN,C.L.KRAGT and W.F.GANONG: Effect of testosterone on plasma LH in male rats of various ages. Endocrinology94,947-951,1974.

BLOOM,S.R.,C.H.MORTIMER,M.O.THORNER,G.M.BESSER,R.HALL, A.GOMEZ-PAN,V.M.ROY,R.C.G.RUSSELL,D.H.COY, A.J.KASTIN and A.V.SCHALLY: Inhibition of gastrin and gastric acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. Lancet 1974/II,1106-1109.

BRAZEAU,P. and R.GUILLEMIN: Somatostatin: A newcomer from the hypothalamus. New Engl.J.Med.290, 963-964,1974(a).

BRAZEAU,P.,J.RIVIER,W.VALE and R.GUILLEMIN: Inhibition of growth hormone secretion in the rat by synthetic somatostatin. Endocrinology94,184-187, 1974(b).

BRAZEAU,P.,W.VALE,R.BURGUS,N.LING,M.BUTCHER,J.RIVIER and R.GUILLEMIN: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science179,77-79,1973.

BRAZEAU,P.,W.VALE,J.RIVIER and R.GUILLEMIN: Acylated des-(Ala^{1}-Gly^{2})-somatostatin analogs: prolonged inhibition of growth hormone secretion. Biochem. Biophys.Res.Commun.60,1202-1207,1974(c).

CAVALLI-SFORZA,L.: Grundbegriffe der Biometrie, insbesondere der statistischen Methoden bei der Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1964.

CHEN,J.C.,E.M.ZORN,M.C.HALLBERG and R.G.WIELAND: Antibodies to testosterone-3-bovine serum albumin, applied to assay of serum 17-β-ol androgens. Clin.Chem.17,581-584,1971.

CLEMMONS,D.R.,R.L.HINZ,L.E.UNDERWOOD and J.J.VAN WYK: Common mechanism of action of somatomedin and insulin on fat cells. Isr.J.Med.Sci.10(10),

1254-1262,1974.

COLLINS,E.J. and V.F.BAKER: Growth hormone and radio-sulfate incorporation in costal cartilage. III. Characteristics of the growth hormone response. Acta Endocrinol.(Kbh.)37,176-182,1961.

COY,D.H.,E.J.COY,A.ARIMURA and A.V.SCHALLY: Solid phase synthesis of growth-hormone release-inhibiting factor. Biochem.Biophys.Res.Commun.54(4),1267-1273,1973.

CREUTZFELDT,W.,P.G.LANKISCH und R.FÖLSCH: Hemmung der Sekretin- und Cholezystokinin-Pankreozymin induzierten Saft- und Enzymsekretion des Pankreas und der Gallenblasenkontraktion beim Menschen durch Somatostatin. Dtsch.Med. Wochenschr.100, 1135-1138,1975.

CUTLER,G.B.,jr.,M.GLENN,M.BUSH,G.D.HODGEN,C.E.GRAHAM and O.L.LORIAUX: Adrenarche: a survey of rodents, domestic animals, and primates. Endocrinology103,2112-2118,1978.

DAUGHADAY,W.H. and J.K.MARIZ: Conversion of prolin-U-^{14}C to labelled hydroxyproline by rat cartilage in vitro: effects of hypophysectomy, growth hormone and cortisol. J.Lab.Clin.Med.59,741-752,1962.

DAUGHADAY,W.H.,L.S.PHILLIPS and M.C.MUELLER: The effects of insulin and growth hormone on the release of somatomedin by the isolated rat liver. Endocrinology98(5),1214-1219,1976.

DAUGHADAY,W.H. and C.REEDER: Synchronous activation of DNA synthesis in hypophysectomized rat cartilage by growth hormone. J.Lab.Clin.Med.68, 357-368,1966.

DAUGHADAY,W.H.,W.D.SALMON,jr. and F.ALEXANDER: Sulfation factor activity of sera from patients with pituitary disorders. J.Clin.Endocrinol.Metab.19, 743-758,1959.

DESBUQUOIS,B. and G.D.AURBACH: Use of polyethylene

glycolto separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassays. J.Clin. Endocrinol.33,732-738,1971.

DÖHLER,K.D. and W.WUTTKE: Serum LH,FSH,prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rats. Endocrinology94,1003-1008,1974.

DUBOIS,M.P.: Immunoreactive somatostatin is present in discrete cells of the endocrine pancreas. Proc.Natl.Acad.Sci.USA72(4),1340-1343,1975.

DUCKWORTH,W.C.,T.M.CHIANG,E.H.BEACHEY and A.H.KANG: The inhibitory effect of the in vivo administration of somatostatin on platelet aggregation. 57th Ann.Meeting Am.Endocrin.Soc.,New York,abstr.155,june1975.

EFENDIC,S.,T.HÖKFELT and R.LUFT: Somatostatin, a hormone of the α_1-cells of the pancreatic islets and its influence on the secretion of insulin and glucagon. in: PECILE,A.,E.E.MÜLLER(eds.): Growth hormone and related peptides. Excerpta medica, Amsterdam, 216-221,1976.

EICHNER,M.: Hypothalamische-Hypophysäre-Gonadale Achse und deren Veränderungen im Verlauf der Pubertät in männlichen Ratten. Dipl.Arbeit Fachbereich Biologie, Universität Tübingen,1975.

EVENSEN,D.,K.F.HANSSEN and A.BERSTAD: The effect on intestinal calcium absorption of somatostatin in man. Scand.J.Gastroent.13,449-451,1978.

FEHM,H.L.,K.H.VOIGT,R.LANG,K.E.BEINERT,S.RAPTIS and E.F.PFEIFFER: Somatostatin: a potent inhibitor of ACTH-hypersecretion in adrenal insufficiency. Klin.Wochenschr.54,173-175,1976.

FRYKLUND,L.,K.UTHNE and H.SIEVERTSSON: Identification of two somatomedin A active polypeptides and in vivo effects of a somatomedin A concentrate. Biochem.Biophys.Res.Commun.61(3),957-962,1974.

FUJIMOTO,W.Y. and J.ENSINCK: Somatostatin inhibition of insulin and glucagon secretion in rat islet

culture: reversal by ionophore A23187. Endocrinology98,259-261,1976.

GERICH,J.E.,R.LOVINGER and G.M.GRODSKY: Inhibition by somatostatin of glucagon and insulin release from the perfused rat pancreas in response to arginine, isoproterenol and theophylline: evidence for a preferential effect on glucagon secretion. Endocrinology96(3),749-754,1975.

GOMEZ-PAN,A.,J.D.REED,M.ALBINUS,B.SHAW,R.HALL,G.M.BESSER, D.H.COY,A.J.KASTIN and A.V.SCHALLY: Direct inhibition of gastric acid and pepsin secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone in cats. Lancet 1975/I,888-890.

GOMEZ-PAN,A.,M.H.SNOW,D.A.PIERCY,V.ROBSON,R.WILKINSON, R.HALL,D.C.EVERED,G.M.BESSER,A.V.SCHALLY, A.J.KASTIN and D.H.COY: Actions of growth hormone-release inhibiting hormone (somatostatin) on the renin aldosterone system. J.Clin. Endocrinol.Metab.43,240-243,1976.

GRANT,N.H.,D.SARANTAKIS and J.P.YARDLEY: Action of growth hormone release inhibitory hormone on prolactin release in rat pituitary cell cultures. J.Endocrinol.61,163-164,1974.

GROTA,L.J.: Effects of age and experience on plasma testosterone. Neuroendocrinology8,136-143,1971.

GUILLEMIN,R. and J.E.GERICH: Somatostatin: physiological and clinical significance. Ann.Rev.Med.27, 379-388,1976.

GUPTA,D.,K.RAGER,J.ZARZYCKI and M.EICHNER: Levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone,testosterone and dihydrotestosterone in the circulation of sexually maturing intact male rats and after orchidectomy and experimental bilateral cryptorchidism. J.Endocrinol. 66,183-193,1975.

HALES,C.N. and P.J.RANDLE: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. Biochem.J.88,

137-146,1963.

HALL,K. and M.BOZOVIC: Stimulation of ^{35}S incorporation into embryonic chick cartilage by extract from rat muscle. Horm.Metab.Res.1,235-240,1969.

HALL,K. and R.LUFT: Growth hormone and somatomedin. Adv.Metab.Disord.7,1-36,1974.

HALL,R.,G.M.BESSER,A.V.SCHALLY,D.H.COY,D.EVERED,D.J. GOLDIE,A.J.KASTIN,A.S.MC NEILLY,C.H.MORTIMER, C.PHENEKOS,W.M.G.TUNBRIDGE and D.WEIGHTMAN: Action of growth-hormone release-inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. Lancet 1973/II,581-584.

HALPERN,P.N. et A.PACAUD: Technique de prélèvement d'échantillons de sang chez les petits animaux de laboratoire par ponction du plexus ophthalmique. C.R.Soc.Biol.(Paris)145,1465-1466,1951.

HARGIS,G.K.,G.A.WILLIAMS,W.A.REYNOLD,B.S.CHERTOW,S.C. KUKREJA,E.N.BOSWER and W.J.HENDERSON: Effect of somatostatin on parathyroid hormone and calcitonin secretion. Endocrinology102(3),745-750, 1978.

HERTELENDY,F.,H.TODD and M.YEH: Inhibition by somatostatin of prostaglandin stimulated growth hormone release and cyclic AMP accumulation in rat pituitary glands. Int.Res.Commun.Syst. (Endocrine System;Physiology)2,1216,1974.

HILDEBRAND,P.: Wachstum und das Wachstum beeinflussende Hormone während der Entwicklung männlicher Ratten. Dissertation Fachbereich Medizin, Universität Tübingen, im Druck.

HINZ,R.L.,D.R.CLEMMONS,L.E.UNDERWOOD and J.J.VAN WYK: Competitive binding of somatomedin to the insulin receptors of adipocytes, chondrocytes and liver membranes. Proc.Natl.Acad.Sci.USA69, 2351-2353,1972.

HUNTER,W.M. and F.C.GREENWOOD: Preparation of iodine-131-labelled human growth hormone of high

specific activity. Nature (London)194,495-496, 1962.

JOLIN,T.,G.MORREALE DE ESCOBAR and F.ESCOBAR DEL REY: Differential effects in the rat of thyroidectomy, propylthiouracil and other goitrogens on plasma insulin and thyroid weight. Endocrinology87,99-110,1970.

KOERKER,D.J.,W.RUCH,E.CHIDECKEL,J.PALMER,C.J.GOODNER, J.W.ENSINCK and C.C.GALE: Somatostatin and regulation of glucose production in baboon. Fed.Proc.33(3),abstr.347,1974.

KOSTYO,J.L. and O.ISAKSSON: Growth hormone and the regulation of somatic growth. Int.Rev.Physiol. 13,255-274,1977.

KOSTYO,J.L.,K.UTHNE,C.R.REAGAN and L.P.GIMPEL: Comparison of the effects of growth hormone and somatomedin on sceletal muscle metabolism. in: Advance in human growth hormone research (S.RAITI ed.), DHEW Publication No.(NIH)74-612, pp.127-134,1973.

KRULICH,L.,A.P.S.DHARIWAL and S.M.MC CANN: Stimulatory and inhibitory effects on growth hormone release from rat pituitary in vitro. Endocrinology83,783-790,1968.

LANKISCH,P.G.,R.ARNOLD und W.CREUTZFELDT: Wirkung von Somatostatin auf die betazol-stimulierte Magensekretion und die carbachol-stimulierte Pankreassekretion und Gallenblasenkontraktion des Menschen. Dtsch.Med.Wochenschr.100,1797-1800,1975.

LE BLANC,H.,J.R.ANDERSON,M.B.SIGEL and S.S.C.YEN: Inhibitory action of somatostatin on pancreatic α and β cell function. J.Clin.Endocrinol.Metab. 40(4),568-572,1975.

MARUYAMA,T. and H.ISHIKAWA: Somatostatin: its inhibiting effect on the release of hormones and IgG from clonal cell strains. Its Ca-influx dependence.

Biochem.Biophys.Res.Commun.74,1083-1088,1977.

MATTES,P.,S.RAPTIS,TH.HEIL,R.RASCHE and R.SCHECK: Extended somatostatin treatment of a patient with bleeding ulcer. Horm.Metab.Res.7,508-511, 1975.

MC CONAGHEY,P.J.: The production of sulphation factor by rat liver. J.Endocrinol.52,1-9,1972 (a).

MC CONAGHEY,P. and J.M.DEHNEL: Preliminary studies of "sulphation factor" production by rat kidney. J.Endocrinol.52,587-588,1972 (b).

MEGYESI,K.,C.R.KAHN,J.ROTH and P.GORDEN: Circulating NSILA-S in man: Preliminary studies of stimuli in vivo and of binding to plasma components. J.Clin.Endocrinol.Metab.41(3),475-484,1975.

MEYERS,C.,A.ARIMURA,A.GORDIN,R.FERNANDEZ-DURANGO,D.H.COY, A.V.SCHALLY,J.DROUIN,L.FERLAND,M.BEAULIEU and F.LABRIE: Somatostatin analogs which inhibit glucagon and growth hormone more than insulin release. Biochem.Biophys.Res.Commun.74(2),630-636,1977.

MONTES,A.,F.HERVAS and T.JOLIN: Effects of thyroidectomy and thyroxine on plasma growth hormone and insulin levels in rats. Hormone Res.8,148-158, 1977.

MORTIMER,C.H.,G.M.BESSER,D.J.GOLDIE,J.HOOK and A.S. MC NEILLY: The TSH, FSH and prolactin responses to continuous infusions of TRH and the effects of oestrogen administration in normal males. Clin.Endocr.3,97-103,1974 (a).

MORTIMER,C.H.,W.M.G.TUNBRIDGE,D.CARR,L.YEOMANS,T.LIND, D.H.COY,S.R.BLOOM,A.KASTIN,C.N.MALLINSON, G.M.BESSER,A.V.SCHALLY and R.HALL: Effects of growth-hormone release-inhibiting hormone on circulating glucagon, insulin and growth hormone in normal, diabetic, acromegalic and hypopituitary patients. Lancet 1974/I,697-701, 1974 (b).

MOSIER,H.D.,jr. and R.A.JANSONS: Growth hormone during catch-up growth and failure of catch-up growth in rats. Endocrinology98,214-219,1976.

NEGRO-VILAR,A.,L.KRULICH and S.M.MC CANN: Changes in serum prolactin and gonadotropins during sexual development of the male rat. Endocrinology93,660-664,1973.

NOELLER,H.G.: Die Blutentnahme aus dem retroorbitalen Venenplexus. Klin.Wochenschr.33,770-771,1955.

ORCI,L.,D.BAETENS,C.RUFENER,M.AMHARDT,M.RAVAZZOLA, P.STUDER,F.MALAISSE-LAGAE and R.H.UNGER: Hypertrophy and hyperplasia of somatostatin-containing D-cells in diabetes. Proc.Natl.Acad. Sci.(USA)73,1338-1342,1976.

PARKER,D.C.,L.G.ROSSMAN,T.M.SILER,J.RIVIER,S.S.C.YEN and R.GUILLEMIN: Inhibition of the sleep-related peak in physiologic human growth hormone release by somatostatin. J.Clin.Endocrinol.Metab.38, 496-499,1974.

PHILLIPS,L.S.,A.C.HERINGTON and W.H.DAUGHADAY: Hormone effects on somatomedin action and somatomedin generation. in: S.RAITI (ed.): Advances in human growth hormone research, pp. 50-75, U.S.Government Printing Office, Washington D.C., 1973.

PHILLIPS,L.S.,A.C.HERINGTON and W.H.DAUGHADAY: Somatomedin stimulation of sulfate incorporation in porcine costal cartilage discs. Endocrinology94,856-863,1974.

PHILLIPS,L.S. and H.S.YOUNG: Nutrition and somatomedin. I.Effect of fasting and refeeding on serum somatomedin activity and cartilage growth activity in rats. Endocrinology99,304-314,1976 (a).

PHILLIPS,L.S. and H.S.YOUNG: Nutrition and somatomedin. II.Serum somatomedin activity and cartilage growth activity in streptozotocin-diabetic rats. Diabetes25(6),516-527,1976 (b).

PRANGE-HANSEN,A.,H.ØRSKOV,K.SEYER-HANSEN and K.LUNDBAEK: Some actions of growth hormone release inhibiting factor. Brit.Med.J.1973/3,523-524.

RANKE,M.B.,CH.A.STANLEY,D.RODBARD,L.BAKER,A.M.BONGIOVANNI and J.S.PARKS: Sex differences in binding of human growth hormone to isolated rat hepatocytes. Proc.Natl.Acad.Sci.(USA)73,847-852,1976.

RICKETTS,H.T.: Somatostatin, hormone inhibitor. JAMA 231(4),391-392,1975.

RIVAROLA,M.A.,C.A.SNIPES and C.J.MIGEON: Concentration of androgens in systemic plasma of rats, guinea pigs, salamanders and pigeons. Endocrinology82, 115-121,1968.

ROSENFELD,R.S.,L.HELLMAN,H.ROFFWARG,E.D.WEITZMAN, D.K.FUKUSHIMA and T.F.GALLAGHER: Dehydroisoandrosterone is secreted episodically and synchronously with cortisol by normal man. J.Clin.Endocrinol.33,87-92,1971.

RUDOLPH,C.: Einfluß von Cyproteronacetat auf Wachstum und das Wachstum beeinflussende Hormone männlicher Ratten während der Entwicklung. Dissertation Fachbereich Medizin, Universität Tübingen, im Druck.

SACHS,L.: Angewandte Statistik, zugl. 5., neubearbeitete und erweiterte Auflage der "Statistischen Auswertungsmethoden". Springer-Verlag (Berlin, Heidelberg, New York), 1978.

SAKURAI,H. and R.UNGER: Effects of somatostatin (SRIF) on insulin (I) and glucagon (G) and I/G ratio in normal and diabetic dogs. Diabetes23,Suppl.1, 356,abstr.79,1974.

SALMON,W.D. and W.H.DAUGHADAY: A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. J.Lab.Clin. Med.49,825-836,1957.

SALMON,W.D.,M.R.DU VALL and E.Y.THOMPSON: Stimulation by

insulin in vitro of incorporation of (^{35}S)-sulphate and (^{14}C)-leucine into protein-polysaccharide complexes, (^{3}H)-uridine into RNA and (^{3}H)-thymidine into DNA of costal cartilage from hypophysectomized rats. Endocrinology 82, 493-499, 1968.

SARANTAKIS, D., J. TEICHMAN, D.E. CLARK and E.L. LIEN: A bicyclo somatostatin analog, highly specific for the inhibition of growth hormone release. Biochem. Biophys. Res. Commun. 75(1), 143-148, 1977.

SCHOFIELD, J.G., F. MIRA and L. ORCI: Somatostatin and growth hormone secretion in vitro. A biochemical and morphological study. Diabetologia 10, 385-386, 1974.

SHERWIN, R.S., R. HANDLER, R. DEFRONZO, J. WAHREN and P. FELIG: Glucose homeostasis during prolonged suppression of glucagon and insulin by somatostatin. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 74, 384-352, 1977.

SILER, T.M., G. VANDENBERG, S.S.C. YEN, P. BRAZEAU, W. VALE and R. GUILLEMIN: Inhibition of growth hormone release in humans by somatostatin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 632-634, 1973.

SILER, T.M., S.S.C. YEN, W. VALE and R. GUILLEMIN: Inhibition by somatostatin on the release of TSH induced in man by thyrotropin-releasing factor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38(5), 742-745, 1974.

SPENCER, E.M.: An in vivo model to study the regulation of serum somatomedin activity in rats. in: G. GIORDANO, J.J. VAN WYK, and F. MINUTO (eds.): Somatomedins and growth. Proceedings of the Serono Symposia, Vol. 23, 271-276, Academic Press (London, New York, San Francisco), 1979.

SWERDLOFF, R.S., P.C. WALSH, H.S. JACOBS and W.D. ODELL: Serum LH and FSH during sexual maturation in the male rat: effect of castration and cryptorchidism. Endocrinology 88, 120-128, 1971.

TAMINATO, T., N. SEINO, Y. COTO and H. IMURA: Interaction of

somatostatin and calcium in regulating insulin release from isolated pancreatic islets of rats. Biochem.Biophys.Res.Commun.66,928-934,1975.

THUM,CH.,C.MEISSNER,W.BEISCHER,K.E.SCHRÖDER and E.E.PFEIFFER: Juvenile diabetes, somatostatin and insulin requirement. Acta Endocrinol.(Kbh.), Suppl.193,69,1975.

UTHNE,K.: Human somatomedins. Purification and some studies on their biological actions. Acta Endocrinol.(Kbh.),Suppl.175,1-35,1973.

UTHNE,K.,C.R.REAGAN,L.P.GIMPEL and J.L.KOSTYO: Effects of human somatomedin preparations on membrane transport and protein synthesis in the isolated rat diaphragm. J.Clin.Endocrinol.Metab.39(3), 548-554,1974.

UTHNE,K. and T.UTHNE: Influence of liver resection on somatomedin (sulphation factor) activity in sera from normal and hypophysectomized rats. Acta Endocrinol.(Kbh.)71,255-264,1972.

VALE,W.,P.BRAZEAU,G.GRANT,A.NUSSEY,R.BURGUS,J.RIVIER, N.LING et R.GUILLEMIN: Premières observations sur le mode d'action de la somatostatine, un facteur hypothalamique qui inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance. C.R.Acad.Sci.Paris (D),t.275,2913-2916,1972.

VAN BUUL-OFFERS,S. and L.VAN DEN BRANDE: Effect of growth hormone and peptide fractions containing somatomedin activity on growth and cartilage metabolism of snell dwarfmice. Acta Endocrinol. (Kbh.)92,242-257,1979.

VAN DEN BRANDE,J.L. and M.V.L. DU CAJU: An improved technique for measuring somatomedin activity in vitro. Acta Endocrinol.(Kbh.)75,233-242,1974.

VAN DEN BRANDE,J.L. and S.VAN BUUL: Somatomedins. in: SHAFRIR,E.(ed.): Contemporary topics in the

study of diabetes and metabolic endocrinology. pp.167-172, Academic Press, New York,1975.

VAN WYK,J.J.,L.E.UNDERWOOD,R.L.HINZ,S.J.VOINA and R.P.WEAVER: The somatomedins: a family of insulin-like hormones under growth hormone control. Recent Prog.Horm.Res.30,259-318,1974.

WABNER,H.,E.ZIERDEN and W.H.HAUSS: Effects of synthetic somatostatin on endotoxin-induced changes of growth hormone, cortisol and insulin in plasma, blood sugar and blood leukocytes in man. Klin.Wochenschr.53,539-541,1975.

WIEGELMANN,W.,H.G.SOLBACH,H.K.KLEY,K.H.RUDORFF,J.HERRMANN,H.ZIMMERMANN und H.L.KRÜSKEMPER: Die Wirkung von synthetischem Somatostatin bei männlichen Normalpersonen und Akromegalen. Dtsch.Med.Wochenschr.100,331-334,1975.

WILLIAMS,J.P.G. and S.HUGHES: Somatomedin activity from rat livers perfused with human growth hormone. J.Endocrinol.63,585-586,1974.

Lebenslauf

Am 29. April 1955 wurde ich, Roland Breitner, als Sohn des Kaufmanns Georg Breitner und der Julie Breitner, geb. Kurz, in Stuttgart geboren.
Von 1962 – 1966 besuchte ich die Grundschule, von 1966 – 1974 das Gymnasium in Herrenberg, wo ich 1974 das Abitur bestand.
Im Sommersemester 1975 begann ich das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Hier legte ich im März 1977 die ärztliche Vorprüfung ab, im März 1978 den 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, im August 1980 den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und am 27. Oktober 1981 den 3. Abschnitt.